I. TEODORESCU EXARCU

REPRODUCEREA UMANA

CERCETARE FUNDAMENTALĂ
EXPERIMENT CLINIC
PRACTICĂ

I. DUMITRU
MADELEINE MĂICĂNESCU-GEORGESCU
M. ROTARU
I. TEODORESCU EXARCU
G. C. TEODORU

FIZIOLOGIA ŞI FIZIOPATOLOGIA REPRODUCERII UMANE

I. DUMITRU
MADELEINE MĂICĂNESCU-GEORGESCU
M. ROTARU
I. TEODORESCU EXARCU
G. C. TEODORU

FIZIOLOGIA ŞI FIZIOPATOLOGIA REPRODUCERII UMANE

1977

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREŞTI

TABLA DE MATERII

INTRODUCERE — 19

FUNCȚIA SEXUALĂ

PERIOADA DEZVOLTĂRII SEXUALE — 29
(Madeleine Măicănescu-Georgescu, M. Rotaru)

Fiziologia dezvoltării sexuale — 29
Sexul genetic — 29
Perioada embrio-fetală — 33
Perioada copilăriei — 41
Perioada pubertară — 43

Fiziopatologia dezvoltării sexuale — 51
Agenezia gonadică la femeie — 51
Agenezia gonadică la bărbat — 51
Disgeneziile gonadice la femeie — 52
Disgeneziile gonadice la bărbat — 54
Hermafroditismul adevărat — 55
Pseudohermafroditismul feminin — 56
Pseudohermafroditismul masculin — 58
Pubertatea precoce la fete — 60
Pseudopubertatea precoce la fete — 62
Pubertatea precoce la băieți — 63
Pseudopubertatea precoce la băieți — 65
Pubertatea întîrziată la fete — 66
Pubertatea întîrziată la băieți — 66

PERIOADA MATURITĂȚII SEXUALE — 70

Fiziologia gonadică a femeii adulte (M. Rotaru) — 70
Ciclul ovogenetic ovarian — 71
Ciclul endocrin ovarian — 75
Gonadostatul — 104
Privire sintetică asupra evoluției ciclului ovarian — 143
Modificări morfo-funcționale ciclice ale organelor genitale — 152
Modificări fiziologice generale în cursul ciclului sexual — 169

Fiziopatologia gonadică a femeii adulte — 174
Fiziopatologia ovulației — 174
Fiziopatologia ciclului menstrual — 190
Fiziopatologia sterolilor ovarieni — 194

Fiziologia gonadică a bărbatului adult (Madeleine Măicănescu-Georgescu) — 197
Date morfo-funcționale — 197
Spermatogeneza — ciclul epiteliului seminifer — 199
Funcția endocrină testiculară — 203
Gonadostatul — 221
Sperma — 264

Fiziopatologia gonadică a bărbatului adult — 278
Sterilitățile prin deficit periferic (hipogonadismul periferic) — 279
Sterilitățile prin deficit central (hipogonadismul central) — 282

Fiziologia actului sexual — 284
Reacțiile sexuale ale femeii — 285
Reacțiile sexuale ale bărbatului — 294

Fiziopatologia actului sexual — 300
Fiziopatologia actului sexual la bărbat — 300
Fiziopatologia actului sexual la femeie — 306

PERIOADA DECLINULUI SEXUAL — 311

Fiziologia involuției gonadice la femeie (M. Rotaru, G. C. Teodoru) — 311

Fiziopatologia involuției gonadice la femeie — 317

Fiziologia involuției gonadice la bărbat (Madeleine Măicănescu-Georgescu) — 317

STAREA DE GESTAȚIE

FECUNDAȚIA, OUL NEIMPLANTAT, IMPLANTAȚIA ȘI PLACENTAȚIA (M. Rotaru) — 327

Fecundația — 327

Oul neimplantat — 332

Implantația — 334

Placentația — 337

FIZIOPATOLOGIA FECUNDAȚIEI, IMPLANTAȚIEI ȘI PLACENTAȚIEI — 350

Fiziopatologia fecundației — 350
Infertilitățile — 350
Sarcina multiplă — 352
Anomaliile congenitale — 355

Fiziopatologia implantației — 356
Avortul — 356
Implantația ectopică 362

Fiziopatologia placentației — 372

MODIFICĂRILE ADAPTATIVE GESTAȚIONALE (I. Teodorescu-Exarcu) — 381

Sistemul endocrin — 381
Unitatea materno-placento-fetală — 384
Funcția hipofizară — 412
Fiziopatologia hipofizară la gravide — 417
Funcția corticosuprarenaliană — 421
Fiziopatologia corticosuprarenaliană la gravide — 425
Funcția medulosuprarenaliană — 427
Fiziopatologia medulosuprarenaliană la gravide — 428
Funcția tiroidiană — 428
Fiziopatologia tiroidiană la gravide — 430

Hemodinamica — 433
Sistemul cardio-vascular — 433

Fiziopatologia hemodinamicii la gravide — 441
Volumul și compoziția sîngelui — 476

Hemostaza spontană — 498
Modificările factorilor hemostazei în timpul sarcinii — 502
Modificările factorilor hemostazei în timpul travaliului și lăuziei — 503

Fiziopatologia hemostazei în timpul sarcinii, travaliului și lăuziei — 504
Trombopeniile — 504
Coagulopatiile — 505

Respirația — 517
Mecanica ventilației — 517
Perfuzia pulmonară — 521
Difuziunea gazelor respiratorii prin membrana alveolo-capilară — 521
Schimburile gazoase respiratorii — 521
Modificările ventilației pulmonare în timpul nașterii — 523

Fiziopatologia respirației la gravide — 524

Schimburile respiratorii materno-fetale — 527
Transferul transplacentar al O_2 — 530
Transferul transplacentar al CO_2 — 533
Capacitatea funcțională a placentei — 534
Modificările schimburilor gazoase în timpul travaliului — 535

Echilibrul nutrițional — 537
Nutriția — 537
Metabolismul — 566

Excreția renală — 606
Modificările anatomice — 607
Modificările funcționale renale — 608

Fiziopatologia excreției renale la gravide — 617
Nefropatiile cronice — 617
Gestozele tardive (preeclampsiile) — 620
Insuficiența renală acută — 624
Infecțiile tractului urinar — 627

Corelații imunologice materno-fetale — 632
Uterul — organ imunologic privilegiat — 635
Antigenitatea redusă a țesuturilor feto-placentare — 636
Diminuarea reactivității imunologice materne — 637
Bariera utero-placentară — 638

Fiziopatologia corelațiilor imunologice materno-fetale — 645
Accidentele hematologice — 646
Avorturile imunitare — 647
Gestozele tardive — 648
Boala de subdezvoltare (*runt disease*) sau boala avortonilor — 649

NAȘTEREA (I. Dumitru, G. C. Teodoru) — 653

Transformările uterului în sarcină și parturiție — 657

Contracția uterină — 660
Etapa pregătitoare a dilatației — 668
Etapa de dilatație — 669
Etapa pelviană — 669
Delivrența și *post partum*-ul imediat (perioadele a III-a și a IV-a) — 670
Durerea din cursul travaliului — 670

Hemodinamica utero-placentară în cursul travaliului — 672
Modificările placentare în cursul travaliului — 675
Modificările adaptative materne, fetale şi placentare în travaliu — 677
Adaptările materne — 677
Adaptările fetale — 677
Adaptările placentare — 686

FIZIOPATOLOGIA NAŞTERII — 689
Distociile mecanice — 689
Distociile prin patologia de relaţie funcţională — 691
Distociile prin tulburări de contracţie uterină — 691
Patologia de declanşare — 691
Patologia de evoluţie — 694
Fiziopatologia perioadelor III–IV ale naşterii — 699
Fiziopatologia modificărilor adaptative — 700
Fiziopatologia adaptărilor materne — 700
Fiziopatologia adaptărilor fetale — 701
Fiziopatologia adaptărilor placentare — 706
Suferinţa fetală intra partum — 708
Moartea fetală intra partum — 715

LĂUZIA (I. Dumitru) — 721
Modificările pelvi-genitale — 721
Modificările endocrine — 723
Modificările metabolice — 723
Modificările sanguine — 724
Modificările cardio-vasculare — 724
Modificările respiratorii — 725
Modificările aparatului renal — 725

FIZIOPATOLOGIA LĂUZIEI — 726
Alterările echilibrului fluido-coagulant — 726
Hemoragiile în cursul lăuziei — 727
Patologia involuţiei uterine — 728
Complicaţiile septice — 728
Modificările cardio-vasculare — 730
Complicaţiile aparatului urinar — 730

LACTAŢIA — 733
Lactogeneza — 735
Lactopoieza — 738
Ejecţia lactată — 740

FIZIOPATOLOGIA LACTAŢIEI — 742
Angorjarea mamară — 743
Galactoreea — 744
Agalactia — 744
Hipogalactia — 745
Hipergalactia — 745
Sindromul amenoree-galactoree — 745
Drogurile şi lactaţia — 746
Întreruperea terapeutică a lactaţiei — 746

INDEX ALFABETIC — 749

CONTENTS

INTRODUCTION — 19

THE SEXUAL FUNCTION

THE PERIOD OF SEXUAL DEVELOPMENT (Madeleine Măicănescu-Georgescu, M. Rotaru) — 29

The physiology of sexual development — 29
Genetic sex — 29
The embryo-foetal period — 33
Childhood — 41
Puberty — 43

The pathologic physiology of sexual development — 51
Gonadal agenesis in the female — 51
Gonadal agenesis in the male — 51
Gonadal dysgenesis in the female — 52
Gonadal dysgenesis in the male — 54
Hermaphroditism — 55
Female pseudohermaphroditism — 56
Male pseudohermaphroditism — 58
Precocious puberty in girls — 60
Precocious pseudopuberty in girls — 62
Precocious puberty in boys — 63
Precocious pseudopuberty in boys — 65
Delayed puberty in girls — 66
Delayed puberty in boys — 66

SEXUAL MATURITY PERIOD — 70

Gonadal physiology of the adult female (M. Rotaru) — 70
Ovarian genetic cycle — 71
Ovarian endocrine cycle — 75
Gonadostate — 104
General outlook on the evolution of the ovarian cycle — 143
Cyclical morphofunctional alterations of the genital organs — 152
General physiological changes in the course of the sexual cycle — 169

Gonadal pathologic physiology of the adult female — 174
The pathologic physiology of ovulation — 174
Pathologic physiology of the menstrual cycle — 190
Pathologic physiology of ovarian sterols — 194

Gonadal physiology of the adult male (Madeleine Măicănescu-Georgescu) — 197
Morphofunctional data — 197
Spermatogenesis — seminiferous epithelial cycle — 199
Testicular endocrine function — 203
Gonadostate — 221
Sperm — 264

Gonadal pathologic physiology of the adult male — 278
Sterility due to peripheral sterility (peripheral hypogonadism) — 279
Sterility due to central deficiency (central hypogonadism) — 282

Physiology of the sexual act — 284
Sexual reactions of the female — 285
Sexual reactions of the male — 294

Pathologic physiology of the sexual act — 300
Pathologic physiology of the sexual act in the male — 300
Pathologic physiology of the sexual act in the female — 306

THE PERIOD OF SEXUAL DECLINE — 311

The physiology of gonadal involution in the female (M. Rotaru, G. C. Teodoru) — 311

Pathologic physiology of gonadal involution in the female — 317

The physiology of gonadal involution in the male (Madeleine Măicănescu-Georgescu) — 317

GESTATION

FECUNDATION, THE NON-IMPLANTED OVUM, IMPLANTATION AND PLACENTATION (M. Rotaru) — 327

Fecundation — 327

The non-implanted ovum — 332

Implantation — 334

Placentation — 337

PATHOLOGIC PHYSIOLOGY OF FECUNDATION, IMPLANTATION AND PLACENTATION — 350

The pathologic physiology of fecundation—350
Infertility — 350
Multiple pregnancy — 352
Congenital anomalies — 355

The pathologic physiology of implantation — 356
Abortion — 356
Ectopic implantation — 362

The pathologic physiology of placentation—372

ADAPTIVE GESTATIONAL CHANGES (I. Teodorescu-Exarcu) — 381

The endocrine system — 381
Materno-placento-foetal unity — 384
The pituitary function — 412
Pathologic physiology of the pituitary in pregnancy — 417
The adrenocortical function — 421
Adrenocortical pathologic physiology in pregnancy — 425
The medulloadrenal function — 427
Medulloadrenal pathologic physiology in pregnancy — 428
The thyroid function — 428
Thyroid pathologic physiology in pregnancy — 430

Haemodynamics — 433
The cardiovascular system — 433

Haemodydinamic pathologic physiology in pregnancy — 441

Blood volume and composition — 476

Spontaneous haemostasis — 498

Changes in haemostasis factors during pregnancy — 502

Changes in haemostasis factors during parturition and post partum — 503

Haemostasis pathologic physiology during pregnancy, parturition and post partum — 502

Thrombopenies — 504

Coagulopathies — 505

Respiration — 517
The mechanics of ventilation — 517
Pulmonary perfusion — 521
Diffusion of the respiratory gases through the alveolo-capillary membrane — 521
Respiratory gas exchanges — 521
Pulmonary ventilation changes during birth — 523

Pathologic physiology of respiration during pregnancy — 524
Materno-foetal respiratory exchanges — 527
Transplacental transfer of O_2 — 530
Transplacental transfer of CO_2 — 533
The functional capacity of the placenta — 534
Altered gas exchanges during labor — 535
Nutritional equilibrium — 537
Nutrition — 537
Metabolism — 566
Renal excretion — 606
Anatomical changes — 607
Renal functional alterations — 608
Infections of the urinary tract — 627

Pathologic physiology of renal excretion in pregnancy — 617
Chronic nephropathies — 617
Late gestosis (preeclampsia) — 620
Acute renal insufficiency — 624

Immunological materno-foetal correlations — 632

The uterus — an immunologically privileged organ — 635

Reduced antigenicity of the foeto-placental tissues — 636

Diminution of maternal immunologic reactivity — 637

The utero-placental barrier — 638

Pathologic physiology of materno-foetal immunological correlations — 645
Haematologic accidents — 646
Immunoabortions — 647
Late gestosis — 648
Underdevelopment or runt disease, the disease of abortions — 649

BIRTH (I. Dumitru, G. C. Teodoru) — 653
Transformation of the uterus in pregnancy and parturition — 657
Uterine contraction — 660
Preliminary dilatation stage — 668
Dilatation stage — 669
Pelvic stage — 669
Delivery and early *post partum* (periods III and IV) — 670
Pain in the course of labor — 670
Utero-placental haemodynamics in the course of labor — 672
Placental changes in the course of labor — 675
Maternal, foetal and placental adaptive changes in labor — 677
Maternal adaptation — 677
Foetal adaptation — 677
Placental adaptation — 686

THE PATHOLOGIC PHYSIOLOGY OF BIRTH — 689
Mechanical dystocia — 689
Dystocia due to the pathology of functional relationships — 691
Dystocia due to uterine contraction disturbances — 691
Pathology in the triggering — 691
Pathologic physiology of the evolution of delivery — 694
Pathologic physiology of the 3rd and 4th birth periods — 694
Pathologic physiology of adaptive changes — 700
Pathologic physiology of maternal adaptation — 700
Pathologic physiology of foetal adaptation — 701
Pathologic physiology of placental adaptation — 706
Intra partum foetal distress — 708
Intra partum foetal death — 715

POST PARTUM (I. Dumitru) — 721
Pelvi-genital changes — 721
Endocrine changes — 723
Metabolic changes — 723
Blood changes — 724
Cardiovascular changes — 724
Respiratory changes — 725
Urinary tract changes — 725

THE PATHOLOGIC PHYSIOLOGY OF POST PARTUM — 726
Alterations in fluid-coagulation balance — 726
Haemorrhage in post partum — 727
The pathology of uterine involution — 728
Septic complications — 728
Cardiovascular alterations — 730
Urinary tract complications — 730

LACTATION — 733
Lactogenesis — 735
Lactopoiesis — 738
Milk ejection — 740

PATHOLOGIC PHYSIOLOGY OF LACTATION — 742
Engorgement of the breast — 743
Galactorrhea — 744
Agalactia — 744
Hypogalactia — 745
Hypergalactia — 745
Amenorrhea-galactorrhea syndrome — 745
Drugs and lactation — 746
Therapeutic termination of lactation — 746

ALPHABETICAL INDEX — 749

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ — 19

ПОЛОВАЯ ФУНКЦИЯ

ПЕРИОД ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ (Мадлен Мэйкэнеску-Джорджеску, М. Ротару) — 29

Физиология полового развития — 29
Генетический пол — 29
Зародышево-фетальный период — 33
Период детства — 41
Пубертатный период — 43

Патофизиология полового развития 51
Гонадная агенезия у женщины — 51
Гонадная агенезия у мужчины — 51
Гонадные дисгенезии у женщины — 52
Гонадные дисгенезии у мужчины — 54
Действительный гермафродитизм — 55
Ложный гермафродитизм у женщины — 56
Ложный гермафродитизм у мужчины — 58
Ранняя пубертатность у девушек — 60
Ранняя ложная пубертатность у девушек — 62
Ранняя пубертатность у мальчиков — 63
Ранняя ложная пубертатность у мальчиков — 65
Замедленная пубертатность у девочек — 66
Замедленная пубертатность у мальчиков — 66

ПЕРИОД ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ 70

Гонадная физиология взрослой женщины (М. Ротару) — 70
Яичниковый органогенетический цикл —71
Яичниковый эндокринный цикл — 75
Гонадостат — 104
Обобщения в области развития яичникового цикла — 143
Циклические морфо-функциональные изменения генитальных органов — 152
Общие физиологические изменения во время полового цикла — 169

Гонадная патофизиология взрослой женщины — 174
Патофизиология овуляции — 174
Патофизиология менструального цикла—190
Патофизиология яичниковых стеролов—194

Гонадная физиология взрослого мужчины (Мадлен Мэйкэнеску-Джорджеску) —197
Морфо-функциональные данные — 197
Сперматогенез — цикл семенного эпителия — 199
Эндокринная тестикулярная функция —203
Гонадостат — 221
Сперма — 264

Гонадная патофизиология взрослого мужчины — 278
Бесплодие вследствие периферической недостаточности (периферический гипогонадизм) — 279
Бесплодие вследствие центральной недостаточности (центральный гипогонадизм) — 282

Физиология полового акта — 284
Половые реакции женщины — 285
Половые реакции мужчины — 294

Патофизиология полового акта — 300
Патофизиология полового акта у мужчины — 300
Патофизиология полового акта у женщины — 306

ПЕРИОД ПОЛОВОГО ЗАКАТА 311

Физиология гонадной инволюции у женщины (М. Рорату, Г. К. Теодору) — 311

Патофизиология гонадной инволюции у женщины — 317

Физиология гонадной инволюции у мужчины (Мадлен Мэйкэнеску-Джорджеску) — 317

ГЕСТАЦИОННОЕ СОСТОЯНИЕ

ОПЛОДОТВОРЕНИЕ, НЕИМПЛАНТИРОВАННОЕ ЯЙЦО, ИМПЛАНТАЦИЯ И ПЛАЦЕНТАЦИЯ (М. Ротару) — 327

Оплодотворение — 327

Неимплантированное яйцо — 332

Имплантация — 334

Плацентация — 337

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ, ИМПЛАНТАЦИИ И ПЛАЦЕНТАЦИИ — 350

Патофизиология оплодотворения — 350
Отклонения плодовитости — 350
Множественная беременность — 352
Врожденные аномалии — 355

Патофизиология имплантации — 356
Аборт — 356
Эктопическая имплантация — 362

Патофизиология плацентации — 372

АДАПТАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (И. Теодореску-экзарку) — 381

Эндокринная система — 381
Плацентарно-зародышево-материнское единство — 384
Гипофизарная функция — 412
Гипофизарная патофизиология у беременных женщин — 417

Кортико-супраренальная функция — 421
Кортико-супраренальная патофизиология у беременных женщин — 425

Медуллосупраренальная функция — 427
Медуллосупраренальная патофизиология у беременных женщин — 428

Функция щитовидной железы — 428
Патофизиология щитовидной железы у беременной женщины — 430

Гемодинамика — 433
Сердечно-сосудистая система — 433
Патофизиология гемодинамики у беременной женщины — 441

Объем и состав крови — 476

Спонтанный гемостаз — 498

Изменения факторов гемостаза во время беременности — 502

Изменения факторов гемостаза во время родов и послеродового периода — 503

Патофизиология гемостаза во время беременности, родов и послеродового периода — 504
Тромбопении — 504
Коагулопатии — 505

Дыхание — 517
Механика вентиляции — 521
Перфузия легких — 651
Диффузия дыхательных газов через альвеолярно-капиллярную мембрану — 521
Обмен дыхательных газов — 521
Изменения легочной вентиляции во время родов — 523

Патофизиология дыхания у беременной женщины — 524

Обмен дыхания между матерью и плодом — 527
Передача O_2 через плаценту — 530
Передача CO_2 через плаценту — 533
Функциональная способность плаценты — 534
Изменения газового обмена во время водов — 535

Нутриционное равновесие — 537
Питание — 537
Метаболизм — 566

Почечная экскреция — 606
Анатомические изменения — 607
Изменения почечной функции — 608

Патофизиология почечной экскреции у беременной женщины — 617
Хронические нефропатии — 617
Поздние гестозы (предэклампсии) — 620
Острая почечная недостаточность — 624
Инфекции мочевого тракта — 627

Иммунологические корреляции мать-лодп — 632
Матка — привиллегированный иммунологический орган — 635
Сниженная антигенность фето-плацентарных тканей — 636
Снижение иммунологической реактивности матери — 637
Моточно-плацентарный барьер — 638

Патофизиология иммунологических корреляций: мать-плод — 645
Гематологические осложнения — 646
Иммунитарные аборты — 647
Позднее гестозы — 648
Болезнь недоразвития *(runt disease)* или болезнь выкидышей — 649

РОДЫ (И. Думитру, Г. К. Теодору) — 653
Превращения матки при беременности и родах — 657
Маточные сокращения — 660
Подготовительный этап расширения маточной шейки — 668
Этап расширения маточной шейки — 669
Тазовый этап — 669
Изгнание плода и немедленный период постпартум (период III и период IV) — 670
Боли во время родов — 670
Маточно-плацентарная гемодинамика во время родов — 672
Плацентарные изменения во время родов — 675
Адаптационные изменения матери, плода и плаценты во время родов — 677
Маточные адаптации — 677
Адаптации плода — 677
Плацентарные адаптации — 686

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РОДОВ — 689
Механические дистоции — 689
Дистоции обусловливаемые патологией функциональных соотношений — 691
Дистоции обусловливаемые расстройствами маточного сокращения — 691
Патология периода наступления родов—691
Патология эволюции родов — 694
Патофизиология III и IV периода родов — 699
Патофизиология адаптативных изменений — 700
Патофизиология адапативных изменений матери — 700
Патофизиология адаптативных изменений плода — 701
Патофизиология плацентарных адаптаций — 706
Тяжелые расстройства плода во время родов — 708
Смерть плода во время родов — 715
ПОСЛЕРОДОВОЙ ПЕРИОД (И. Думитру) — 721
Тазово-генитальные изменения — 721
Эндокринные изменения — 723
Метаболические изменения — 723
Изменения крови — 724
Сердечно-сосудистые изменения — 724
Респираторные изменения — 725
Изменения почечного аппарата — 725

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА — 726
Нарушения флюидо-коагуляционного равновесия — 726
Кровотечения во время послеродового периода — 727
Патология маточной инволюции — 728
Септические осложнения — 728
Сердечно-сосудистые изменения — 730
Осложнения со стороны мочевого аппарата — 730

ЛАКТАЦИЯ — 733
Лактогенэз — 735
Лактопоэз — 738
Выделение молока — 740

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЛАКТАЦИИ — 742
Нагрубевание груди — 743
Галакторрея — 744
Агалактия — 744
Гипогалактия — 745
Гипергалактия — 745
Синдром: аменоррея-галакторрея — 745
Лекарственные препараты и лактация — 746
Терапевтический перерыв лактации — 746

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ — 749

ABREVIERI

ABP *(Androgen Binding Protein)* = proteină transportoare de androgeni *(sin.* SHBG)
Ag-Ac = antigen-anticorp
AgHbS = antigen Australia
$_{c}$AMP = adenozinmonofosfat ciclic
CBG (Corticosteroid Binding Globulin = Cortisol Binding Globulin) = globulina transportoare a cortizolului *(sin.* transcortina).
17-CGS = 17-cetogeni
CI = capacitatea inspiratorie
Cl_{cr} = *clearance* creatinină
Cl_{in} = *clearance* inulină
CPT = capacitatea pulmonară totală
CRF = capacitatea reziduală funcțională
CRH (Corticotropin Releasing Hormone) = hormonul de eliberare a corticotropinei
17-CS = 17-cetosteroizi
CSR = corticosuprarenală
CV = capacitatea vitală
CVM = capacitatea ventilatorie maximă
DC = debitul cardiac
DHEA (S) = dehidroepiandrosteron (sulfat)
DHT = dihidrotestosteron
DOC (DOCA) = deoxicorticosteron (acetat)
DS = debitul sistolic
E_1 = estronă
E_2 = estradiol
E_3 = estriol
EACA = acidul ε-aminocaproic
FC = frecvența cardiacă
FGl = filtrarea glomerulară
FPR = fluxul plasmatic renal
FSH (Follicle Stimulating Hormone) = hormonul foliculostimulant
FSR = fluxul sanguin renal
GH (Growth Hormone) = hormonul de creștere
GHT = gestoza hipertensivă tardivă
GIH (Growth Hormone Release Inhibiting Hormone= hormonul de inhibiție a eliberării de GH
GnRH (Gonadotropins Releasing Hormone) = hormonul de eliberare a gonadotropinelor *(sin.* LRH)
GRH (Growth Releasing Hormone) = hormonul de eliberare a GH
HBDH = α-hidroxibutiatdehidrogenază
HbF = hemoglobina fetală
HCG (Human Chorionic Gonadotropin) = gonadotropina corionică umană
HCS (Human Chorionic Somatomammotropin) = somatomamotropina corionică umană *(sin.* HPL)
HCT (Human Chorionic Thyrotropin) = tirotropina corionică umană
HDL (High Density Lipoproteins) = lipoproteine cu densitate mare
5-HIAA = acidul 5-hidroxiindolacetic
HIOMT = hidroxiindol-O-metiltransferază
HMG (Human Menopausal Gonadotropin) = gonadotropina menopauzală umană
HPG (Human Pituitary Gonadotropin) = gonadotropina hipofizară umană
HPL (Human Placental Lactogen) = lactogenul placentar uman *(sin.* HCS)
3β-HSDH = 3β-hidroxisteroiddehidrogenaza
HSG = histerosalpingografie
ICDH = izocitricdehidrogenază
IRA = insuficiența renală acută
LATS (Long Acting Thyroid Stimulator) = stimulatorul tiroidian cu acțiune îndelungată
LDH = lacticdehidrogenaza
LDL (Low Density Lipoproteins = lipoproteine cu densitate joasă
LH (Luteinizing Hormone)= hormonul luteinizant
LRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) = hormonul de eliberare a LH *(sin.* GnRH)
MAO (monoamine oxidases) = monoaminooxidaze
MCR (Metabolic Clearance Rate) = rata *clearance*-ului metabolic
MIF (Müllerian Inhibiting Factor) = factorul de inhibiție mülleriană
MRH (Melanocyte Stimulating Hormone Releasing Hormone) = hormonul de stimulare a eliberării de MSH

MRIH = Melanocyte Stimulating Hormone Release Inhibiting Hormone) = hormonul de inhibiţie a eliberării de MSH

MSH (Melanocyte Stimulating Hormone) = hormonul melanocitostimulant

17-OHCS = 17-hidroxicorticosteroizi

OH-DHEA (S) = hidroxidehidroepiandrosteron (sulfat)

P_{aCO_2} = presiunea parţială a CO_2 în aerul alveolar

P_{ACO_2} = presiunea parţială a CO_2 în sîngele arterial

P_{aO_2} = presiunea parţială a O_2 în aerul alveolar

P_{AO_2} = presiunea parţială a O_2 în sîngele arterial

PBI (Protein Bound Iodine= iodul fixat pe proteine

P_{CO_2} = presiunea parţială a CO_2

PG (PGL) = prostaglandine

PII (Plasmatic Inorganic Iodine) = iodul plasmatic anorganic

PLT (Proteine Liant la Testostèrone) = proteina fixatoare a testosteronului (*sin.* SHBG)

PMS (Pregnant Mare Serum) = ser de iapă gravidă

PO_2 = presiunea parţială a O_2

PR (Production Rate) = rata de producţie

PRH (Prolactin Releasing Hormone) = hormonul de eliberare a PRL

PRIH (PIF) (Prolactin Release Inhibiting Hormone= Prolactin Inhibiting Factor) = hormonul de inhibiţie a eliberării de PRL

PRL = prolactină

PVC = presiunea venoasă centrală

$PvCO_2$ = presiunea parţială a CO_2 în sîngele venos

PvO_2 = presiunea parţială a O_2 în sîngele venos

RVP = rezistenţa vasculară periferică

SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) = globulina fixatoare a hormonilor sexuali

SRA(A) = sistemul renină-angiotensină (-aldosteron)

T_3 = triiodotironină

T_4 = tiroxină

TBG (Thyroxine Binding Globulin) = globulina transportoare de tiroxină

TBPA (Thyroxine Binding Prealbumin) = prealbumina transportoare de tiroxină

TFI (Testosterone Free Index) = indexul testosteronului liber

Tm = capacitatea maximă de transport a unei substanţe printr-un sistem biologic

TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) = hormonul de eliberare a TSH

TSH (Thyroid Stimulating Hormone) = hormonul tirostimulant

VEMS = volumul expirator maxim pe secundă

VLDL (Very Low Density Lipoproteins) = lipoproteinele cu densitate foarte joasă

INTRODUCERE

Reproducerea este procesul de perpetuare a organismelor vii prin producerea de indivizi noi care au trăsăturile fundamentale ale speciei din care fac parte. Această definiție implică un echilibru între două tendințe contradictorii: stabilitatea caracterelor, care menține unitatea speciei în decursul generațiilor, și evoluția sub acțiunea condițiilor de mediu, care asigură o adaptare optimă pentru supraviețuire. Echilibrul stabilitate-adaptare se realizează în mod diferit în cursul filogenezei, înregistrînd o linie ascendentă prin dezvoltarea de mecanisme care, pe de-o parte, măresc stabilitatea, înlăturînd efectele factorilor perturbatori iar, pe de altă parte, permit perpetuarea — la nivel de specie — a caracterelor dobîndite care reprezintă un avantaj adaptativ față de mediu. De exemplu, la bacterii, la care informația genetică se conservă într-o singură catenă ADN, structurată în cîteva mii de gene dispuse în tandem într-un cromozom unic haploid, reproducerea este asexuată și se face prin copierea semiconservativă a moleculei de ADN. Acest mecanism este deosebit de fidel și robust prin însăși simplitatea sa, singura posibilitate de eroare reprezentînd-o mutațiile care apar cu o rată aproximativ constantă de 10^{-5} genă/generație, adică la fiecare generație 3—4% din indivizi sînt mutanți. Indivizii mutanți dispar în marea majoritate, dar cîțiva dintre ei, la care mutația întîmplătoare reprezintă un avantaj adaptativ, supraviețuiesc și asigură astfel evoluția speciei. Din cele expuse rezultă că haploidismul la bacterii reprezintă „o calamitate pentru individ, dar o providență pentru specie“ (2).

Diploidismul, adică existența în aceeași celulă a cîte două exemplare — alele — din fiecare genă, cîte una pe fiecare cromozom al unei perechi, reprezintă o treaptă superioară în evoluția tipului de reproducere, deoarece dintre cele două gene alele numai cea dominantă capătă expresie în fenotip; or, genele mutante, fiind în majoritatea lor recesive, nu se exprimă în fenotip decît în starea homozigotă, care este o eventualitate rară. Pentru specie, diploidismul reprezintă deci un mecanism de stabilizare față de efectul perturbator al mutațiilor, dar constituie și o frînă în evoluție, deoarece mutațiile favorabile adaptării întîmpină dificultăți similare de expresie în fenotip. De aceea diploidismul se însoțește la organismele pluricelulare de apariția meiozei, prin care genomul se înjumătățește în anumite celule speciale numite *gameți*. Procesul de generare a gameților în organe diferențiate — *gonade* — stă la baza apariției diferențierii sexuale și prin fuziunea lor în cadrul reproducerii sexuate se reface garnitura cromozomială diploidă în *celula-ou*. În acest fel o mutație avantajoasă pentru adaptarea speciei la mediu se poate răspîndi mai ușor într-o populație de organisme diploide, comparativ cu o mutație dezavantajoasă, care se transmite cîtva timp sub formă recesivă și apoi dispare fără să pericliteze specia.

Există specii, chiar între vertebrate, la care, în mod normal sau numai în condiții precare de existență, supraviețuirea este asigurată prin *partenogeneză*, deci prin reproducere fără intervenția masculilor. O variantă a partenogenezei este *ginogeneza*, în care inițierea dezvoltării ouălor depuse de femele este făcută de spematozoizii unei alte specii, fără a fi necesar procesul de amfimixie a pronucleilor mascul și femel. Aceste tipuri de reproducere, deși economice, determină apariția rapidă de inconveniente de ordin genetic, legate de consanguinitate, deci limitarea capacităților adaptative ale speciei respective. În sfîrșit, la unele specii de vertebrate inferioare fiecare individ are gonade de ambele tipuri, fie simultan (ovotestis în hermafroditismul sincron), fie succesiv (ovare inițial și testicule ulterior în hermafroditismul asincron protogin și invers în cel protoandru). Aceste tipuri de reproducere sexuată permit supraviețuirea speciei în condiții precare de existență, prin autofecundare, în timp ce în condiții normale se evită efectele consanguinității prin fecundare încrucișată între indivizii diferiți ai aceleiași specii.

La majoritatea vertebratelor, însă, fiecare individ are o singură categorie de gonade, de tip masculin sau feminin, care rămîn funcționale un timp îndelungat, astfel încît să producă un număr de gameți, prin unirea cărora să rezulte indivizi noi în număr suficient ca să asigure perpetuarea speciei (1).

La aceste specii, numărul de indivizi masculi și femeli este aproximativ egal, deoarece în determinismul genetic al sexului este implicată o singură genă sau un grup de gene diferite la masculi față de femele și, în consecință, repartiția lor egală la descendenți este mijlocul cel mai sigur și cel mai robust, pentru că nu necesită decît mecanisme reglatoare simple. De aceea raportul sexelor este aproximativ egal, deși din punct de vedere biologic aceasta este o risipă, căci pentru a menține efectivul speciei sînt necesari mult mai puțini masculi decît femele (2). Echidistribuția sexelor permite la vertebratele superioare o specializare diferită a celor două sexe, care merge paralel cu reducerea numărului de ouă, specializare necesară pentru asigurarea condițiilor optime de supraviețuire și dezvoltare a acestora.

Scăderea numărului ouălor și scăderea cantității de material nutritiv din acestea evoluează progresiv pe scara animală pînă la primatele superioare, la care se elimină un singur ovul lipsit de material nutritiv (oligo- sau alecit). Ca urmare a acestei tendințe evolutive apar progresiv următoarele adaptări (3):

— controlul strict al ovulației sub raport temporal pentru asigurarea probabilității maxime de fecundație;

—fecundația internă, care implică variații de viață socială și receptivitate sexuală (ciclul estral) foarte precis reglate;

— viviparitatea, care înseamnă reținerea temporară a embrionului și fătului în organismul matern și care — deși apare și la unele insecte, pești cartilaginoși etc. — la majoritatea mamiferelor și om implică numeroase adaptări morfo-funcționale, între care modificarea mecanismelor imunologice, astfel încît să se asigure nonrejecția și/sau facilitarea homogrefei embrio-fetale;

— dezvoltarea unor organe specializate de schimb sub forma membranelor extraembrionare și a placentei, impuse de viviparitate;

— apariția funcțiilor endocrine ale placentei, legate de durata mare a gestației, pentru asigurarea controlului hormonal al acesteia și pentru dezvoltarea lactației și a comportamentului matern, ca mecanisme de siguranță nutrițională și fizică a nou-născutului.

Toate aceste adaptări fac ca destul de precoce pe scara evolutivă să se poată vorbi de o funcție sexuală parțial separată de funcția reproductivă. Funcția sexuală asigură temelia pe care semnalul ce indică instalarea stării de gestație inițiază modificările profunde care caracterizează funcția reproductivă. Această distincție este valabilă în special la femele, la care manifestările legate de funcția sexuală au o evoluție ciclică a cărei semnificație biologică este una de economicitate, pentru că pregătirea pentru starea de gestație și întreținerea acestei stări pregătitoare necesită un consum mare de energie, nejustificat în absența instalării gestației. La mascul, funcția sexuală și cea reproductivă se suprapun, deoarece adaptările progresiv apărute în cursul filogeniei sînt mai reduse, consumul de material pentru reproducere rămînînd în continuare mare. Acest fapt este evidențiat de activitatea sexuală neritmată în cursul perioadei de maturitate, precum și de numărul mare de spermatozoizi eliminați, menit să suplinească pierderile aleatorii, comparativ cu numărul redus al celor care au rol efectiv în procesul de perpetuare a speciei prin fecundarea ovulului.

Separarea între funcția sexuală și cea reproductivă este mai accentuată la specia umană decît la oricare altă specie, datorită dezvoltării activității psihice. La animalele femele, în perioada de maturitate sexuală sînt posibile numai două stări — aceea de gestantă și aceea de lactantă (4). La femeie, controlul psihic asupra sexualității și conștientizarea reproducerii fac posibilă și foarte frecventă o a treia stare intermediară, în care este manifestă numai funcția sexuală, iar cea reproductivă este numai potențială. De aceea în continuare vom prezenta succesiv fiziologia și fiziopatologia funcției sexuale și fiziologia și fiziopatologia reproducerii (gestației), deși între ele există numeroase intricări și condiționări reciproce.

Bibliografie selectivă

1. ALESSANDRESCU DAN și colab. — Biologia reproducerii umane, Ed. medicală, București, 1976.
2. OHNO S. — *Recherche*, 1976, 7, 63, 5—14.
3. RYAN K. J. — Principles and Management of Human Reproduction (sub red. Reid D. E., Ryan K. J., Benirschke K.), W. B. Saunders Co., Philadelphia-London — Toronto, 1972.
4. VILEE DOROTHY B. — Human Endocrinology, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1975.

funcția sexuală

Funcţia sexuală este constituită de totalitatea adaptărilor morfologice, fiziologice şi comportamentale care permit reproducerea sexuată în perioada maturităţii. Ea are la bază diferenţierea sexuală, determinată genetic prin gonosomii din garnitura cromozomială diploidă a celulei ou şi modelată ulterior în tot cursul dezvoltării intra- şi extrauterine. Diferenţierea sexuală ajunge la amplitudinea maximă în perioada adultă şi diminuează ulterior în perioada de bătrîneţe, pînă la grade variabile de dediferenţiere în senescenţa avansată.

Funcţia sexuală este rezultatul activităţii gonadelor şi presupune în perioada maturităţii sexuale, pe de-o parte, eliberarea de gameţi diferiţi la cele două sexe iar, pe de altă parte, elaborarea de hormoni sub acţiunea cărora, direct sau indirect, se creează condiţiile morfologice, endocrino-metabolice şi comportamentale optime pentru a permite unirea gameţilor prin procesul fecundaţiei şi formarea unei celule ou. Hormonii gonadici intervin încă din stadii foarte precoce de dezvoltare şi îşi continuă activitatea în tot cursul vieţii (Fig. 1).

În perioada embrio-fetală sub acţiunea hormonilor gonadici se realizează sexualizarea organelor genitale interne şi externe şi a gonadostatului, condiţii necesare pentru sexualizarea psihologică care se realizează ulterior, în prima copilărie, prin identificarea cu un anumit sex, la om sub acţiunea esenţială a factorilor mediului social.

În perioada copilăriei hormonii gonadici se secretă în cantităţi reduse contribuind, împreună cu ceilalţi hormoni, prin acţiunea lor trofică generală, la creşterea şi dezvoltarea armonioasă a întregului organism.

În perioadele pre-, intra- şi postpubertară, paralel cu accelerarea creşterii şi dezvoltării organismului, sub acţiunea gonadostatului se instalează treptat pattern-ul se-

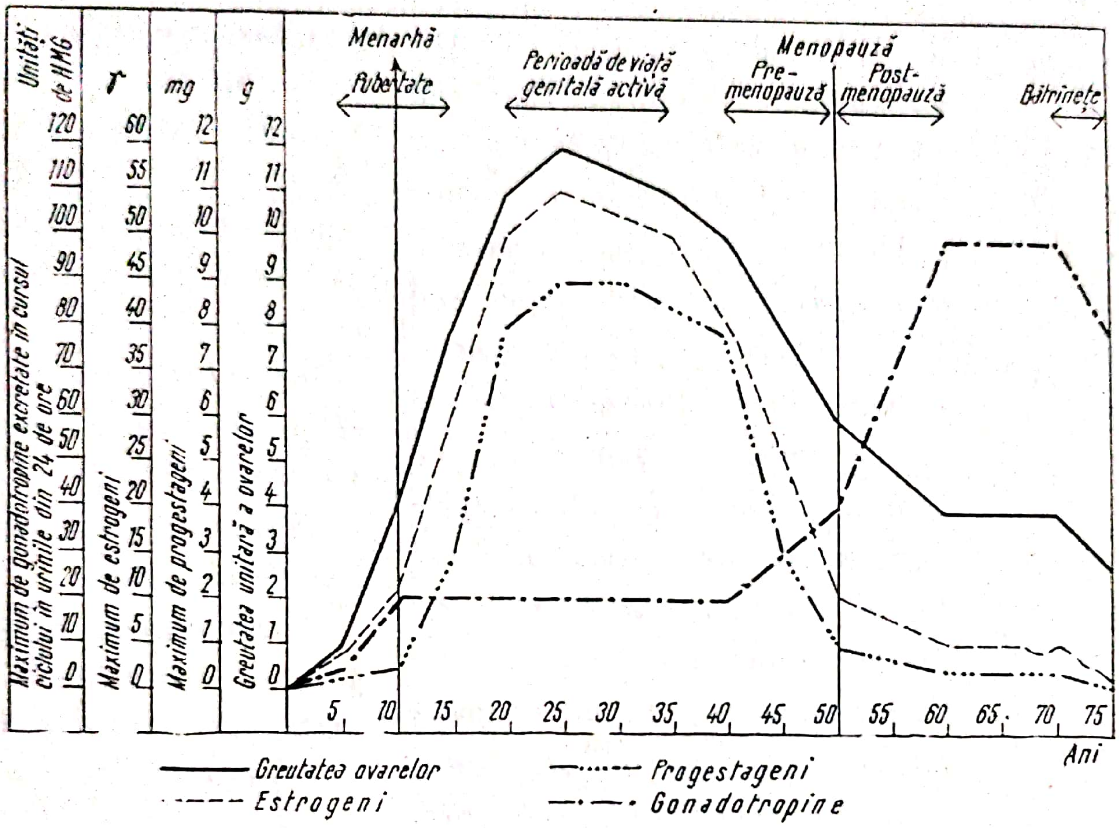


Fig. 1 — Evoluţia greutăţii ovariene şi a eliminărilor maxime urinare zilnice de estrogeni, progestageni şi gonadotropine la femeie.

cretor de tip adult: secreţie tonică cu vîrfuri nesistematizate la bărbat şi secreţie tonică şi clonică (ciclică) la femeie, ambele tipuri strîns corelate cu funcţia exocrină a gonadelor, de producere şi eliminare de gameţi.

În perioada de maturitate în condiţii fiziologice funcţia sexuală este perfect dezvoltată şi face posibilă reproducerea. Hormonii gonadici exercită în această perioadă, pe lîngă acţiunile lor directe pe organele ţintă sexuale (principale, accesorii şi secundare) şi acţiuni mult mai ample influenţînd integral organismul sub aspect morfologic, metabolic şi comportamental. Ca urmare a asocierii şi sincronizării funcţiilor exocrine şi *endocrine ale gonadelor, în perioada adultă devine posibilă fecundaţia şi asigurarea optimă a dezvoltării embrio-fetale şi a creşterii produsului de concepţie după naştere. Aceasta explică sensul biologic al asocierii dintre funcţia sexuală şi cea reproductivă numai în perioada de maturitate. În această perioadă la bărbat spermatogeneza este optimă, atît sub raport cantitativ cît şi calitativ, iar la femeie există cicluri ovulatorii regulate precum şi capacităţi adaptative maxime ale tuturor organelor, aparatelor şi sistemelor, permiţînd o adaptare optimă la suprasolicitările fiziologice ale gestaţiei. Perioada maturităţii sexuale asigură de asemenea şi condiţiile optime psiho-economice ale cuplului pentru creşterea produsului de concepţie.*

În procesul de îmbătrînire a organismului, paralel cu diminuarea rezervelor sale morfo-funcţionale generale, se produce şi o scădere a funcţiilor exocrine şi endocrine ale gonadelor. Aceasta determină, iniţial, pierderea capacităţii reproductive iar, ulterior, şi scăderea funcţiei sexuale, care se repercutează nu numai asupra organelor şi caracterelor sexuale, la nivelul cărora determină o dediferenţiere sexuală treptată, dar şi asupra întregului organism, scăzînd troficitatea datorită reducerii masive a secreţiei de hormoni gonadici.

Aceste aspecte de evoluţie ontogenetică a funcţiei sexuale vor fi prezentate în continuare, detaliat şi separat, la cele două sexe.

PERIOADA DEZVOLTĂRII SEXUALE

Fiziologia dezvoltării sexuale

Sexualizarea normală a individului are ca determinant fundamental prezenţa în cariotipul oului a unui cuplu de gonosomi XX pentru femeie şi XY pentru bărbat; cariotipul 46XX sau 46XY defineşte deci sexul genetic. Pentru dezvoltarea normală şi expresia adecvată a sexului genetic în fenotip mai sînt însă necesare şi o serie de alte condiţii care decurg din acesta: sexul gonadic, sexul gonoforic, sexul organelor genitale externe şi sexualizarea gonadostatului, care se desăvîrşesc în timpul vieţii intrauterine, precum şi sexualizarea psihoafectivă, care se stabileşte în primele 18 — 30 de luni de viaţă extrauterină şi care este reîntărită în tot cursul vieţii (Fig. 2). Dezvoltarea şi maturizarea sexuală constituie un proces îndelungat, care începe în perioada embriofetală şi se continuă în copilărie şi în perioada pubertară, abia la sfîrşitul acestei ultime etape individul fiind apt pentru reproducere.

Sexul genetic

Garnitura cromozomială diploidă a oului uman normal, perpetuată apoi

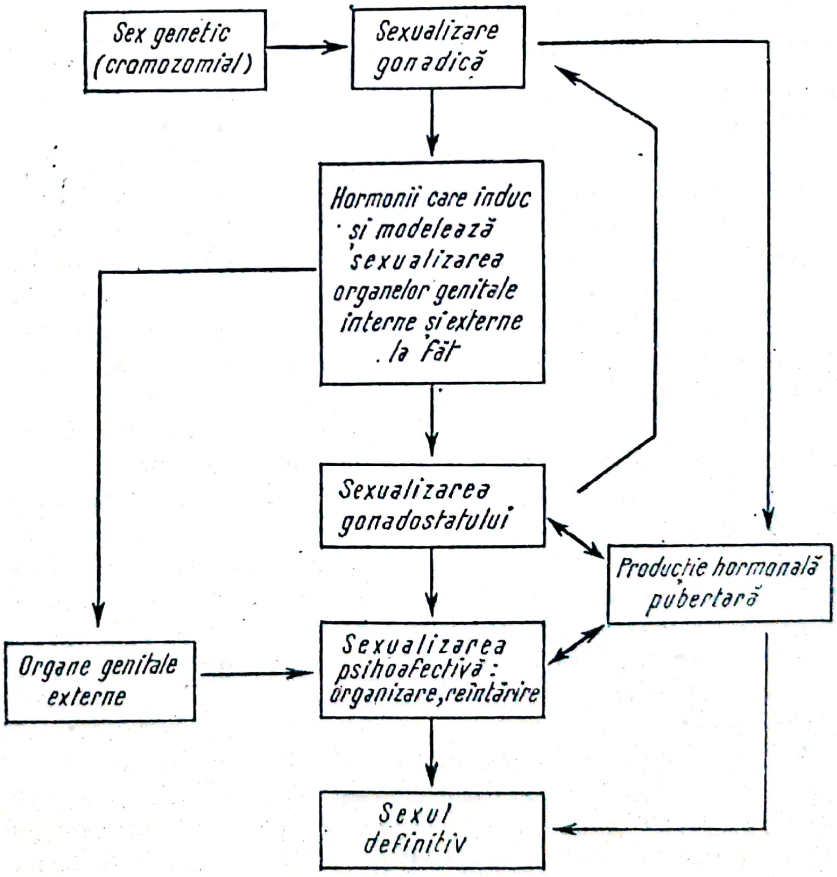

Sex genetic (cromozomial)
Sexualizare gonadică
Hormonii care induc şi modelează sexualizarea organelor genitale interne şi externe la făt
Sexualizarea gonadostatului
Producţie hormonală pubertară
Organe genitale externe
Sexualizarea psihoafectivă: organizare, reîntărire
Sexul definitiv

Fig. 2 — Evoluţia ontogenetică a sexualizării (modificată după L. Speroff, R.H. Glass, N.G. Kase.

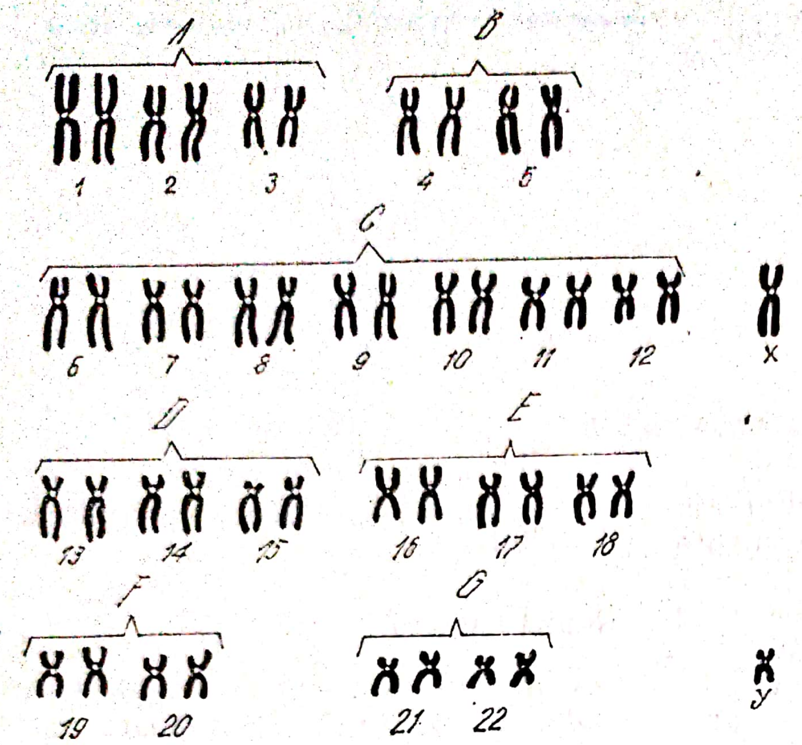


Fig. 3 — Cariotipul normal al bărbatului sistematizat după clasificarea Denver — Colorado.

în toate celulele organismului, este 46XX pentru femeie și 46XY pentru bărbat, fiind alcătuită, deci, din 22 de perechi de autosomi și o pereche de gonosomi XX sau XY. Jumătate din garnitura cromozomială este de proveniență maternă (23X) și jumătate de proveniență paternă (23X sau 23Y). Cromozomii există ca atare numai în timpul diviziunii celulare, în fazele intermitotice ei fiind distribuiți, sub forma filamentelor sau granulelor de cromatină, în interiorul nucleilor celulari. Studiul cromozomilor — cariotipul — se face, deci, în timpul diviziunii celulelor aflate în condiții de cultură (stimulată cu fitohemaglutinină și blocată în metafază cu colchicină), cînd cromozomii sînt etalați în placa ecuatorială (Fig. 3).

Fiecare cromozom este alcătuit dintr-un centromer de la care pleacă un braț lung (*q*) și unul scurt (*p*), care diferă ca poziție relativă și lungime de la un cromozom la altul, ceea ce permite identificarea și împărțirea cromozomilor în mai multe grupe: *A* (cromozomii 1—3), *B* (cromozomii 4 — 5), *C* (cromozomii 6—12), *D* (cromozomii 13—15), *E* (cromozomii 16—18), *F* (cromozomii 19—20), *G* (cromozomii 21—22) (49). În cromozomi, genele — determinanții caracterelor ereditare — sînt dispuse în locusuri genice aflate în corelație strînsă unele cu altele. Genele care ocupă locusuri similare pe cei doi cromozomi ai unei perechi se numesc *alele* și dacă acestea sînt identice se spune că individul este *homozigot* pentru trăsătura determinată de gena respectivă, iar dacă nu sînt identice se spune că individul este *heterozigot* pentru trăsătura determinată de gena respectivă. O trăsătură este *dominantă* dacă își găsește expresia în fenotip, în cazul cînd individul este heterozigot (alele neidentice), și este *recesivă* dacă nu are expresie în fenotip decît la indivizii homozigoți pentru gena respectivă (alele identice).

Dublarea numărului de cromozomi în procesul mitozei, prin scindarea longitudinală a fiecărui cromozom în două cromatide-fiice, poate determina, în cazul alterării sale, numeroase anomalii, care pot fi împărțite în două grupe mari ce vor fi prezentate în continuare, cu referire în special la gonosomi:

1. **Anomaliile numerice** includ aneuploidiile, mozaicismele și himerismele.

— *Aneuploidiile* pot fi determinate de nondisjuncția cromatidelor sau cromozomilor-perechi în anafaza mitozei și respectiv meiozei, sau de lipsa de orientare adecvată a unui cromozom în placa ecuatorială în metafază, ducînd la pierderea de material cromozomial pentru anafază. Ca urmare, una din celulele-fiice va avea un cromozom absent, determinînd în cazul cromozomului X o monosomie de tip 45X, iar cealaltă va avea un cromozom suplimentar, determinînd în cazul cromozomului X o trisomie: 47XXY sau 47XXX.

— *Mozaicismele* sînt determinate de erori în mitozele care urmează după fecundaţia ovulului, care fac ca la acelaşi individ să coexiste mai multe linii celulare (minimum două), de aceeaşi origine genetică, dar cu garnituri cromozomiale diferite, rezultînd diferenţe de cariotip între ţesuturi sau între părţi ale aceluiaşi ţesut. Dintre mozaicismele gonosomale, cel mai frecvent este 45X/46XY.

— *Himerismele* sînt caracterizate prin prezenţa la acelaşi individ a două sau mai multe linii celulare cu origini genetice diferite şi pot rezulta prin dispermie (fecundaţia dublă a unui ovul binucleat), prin fuzionarea a două ouă sau morule complete înainte de implantare, sau prin fecundarea de către doi spermatozoizi a unui ovul şi a globului său polar (26). Himerismul determinat de coexistenţa a două populaţii celulare cu sexe diferite este 46XX/46XY.

2. **Anomaliile structurale** ale cromozomilor se produc în timpul rearanjării materialului genetic din replicarea mitotică a cromozomilor şi pot fi realizate prin: deleţii, duplicări, translocări, apariţia de izocromozomi sau de cromozomi inelari. Aceste anomalii au început să fie recunoscute mai frecvent, ca urmare a introducerii în studiile de citogenetică a coloraţiilor cu chinacrină, care dau o fluorescenţă caracteristică unor porţiuni de cromozomi.

— *Deleţia* este pierderea unei porţiuni din braţul scurt sau din cel lung al unui cromozom; pentru cromozomul X, deleţiile se notează Xp — şi, respectiv, Xq —.

— *Duplicarea* este încorporarea fragmentului pierdut de către un cromozom prin deleţie într-un alt cromozom.

— *Translocarea* este schimbul de fragmente între doi cromozomi; de exemplu 46X, t (Xq—; 9p+) indică translocarea braţului lung al cromozomului X cu braţul scurt al cromozomului q.

— *Izocromozomii* apar prin diviziunea transversală a unui cromozom (în loc de diviziune longitudinală), astfel încît cromozomii rezultaţi au două braţe scurte (Xpi) sau două braţe lungi (Xqi).

— *Cromozomii inelari* (Xr) apar prin deleţia porţiunilor terminale ale braţelor scurte şi lungi ale unui cromozom, urmată de unirea într-o structură inelară.

Mecanismul prin care gonosomii îşi exercită funcţiile de determinare a direcţiei sexualizării nu este încă complet lămurit, dar pe baza datelor actuale se poate trage concluzia că există trei tipuri de gene pe aceşti cromozomi (26):

— gene determinante sexuale care nu sînt asemănătoare pe cromozomii X şi Y; în cromozomii X s-au identificat locusuri genice multiple, atît pe braţele lungi cît şi pe cele scurte, implicate în diferenţierea ovariană normală şi în ovogeneză; în cromozomii Y s-au identificat locusuri genice multiple, localizate în porţiunea pericentromerică a braţului scurt, implicate în diferenţierea testiculară completă şi în spermatogeneză;

— gene somatice pereche, identice pe cromozomii X şi Y, localizate în braţul scurt al cromozomului X şi în braţul lung al cromozomului Y. Aceste locusuri sînt active în cromozomul X heteropicnotic, deoarece lipsa acestuia sau a porţiunilor din el care le conţine determină, indiferent de sex, statura redusă şi alte anomalii somatice caracteristice disgeneziilor gonadice;

— gene nepereche pentru trăsături somatice şi biochimice; pînă în prezent au fost identificate două astfel de gene pe cromozomii Y (urechi păroase şi statură înaltă) şi aproximativ 150 pe cromozomii X. Mare parte din locusurile genice din această categorie par localizate pe brațul lung al cromozomului X. Aceste gene sînt inactive pe cromozomii X heteropicnotici și de aceea defectele lor își găsesc expresia completă numai la bărbat și doar rareori la femeie, cînd aceasta este homozigotă pentru trăsătura respectivă.

Cromozomii X sînt mari, conțin fiecare 5% din ADN total al unui set haploid și sînt foarte asemănători ca dimensiuni cu cromozomii din grupul *C* (6—12). Prezența într-o celulă a doi sau mai mulți cromozomi X face ca unul singur dintre ei să fie activ în interfază, în timp ce toți ceilalți sînt puternic condensați (heteropicnotici) și apar sub formă de corpusculi cromatici (corpusculi Barr) plan-convecși și cu un diametru de aproximativ 1μ în aproape toate țesuturile la femeie. Cromozomul X heteropicnotic este caracterizat biochimic printr-o sinteză foarte lentă a ADN, în comparație cu intensitatea sintezei în ceilalți cromozomi. Toți ceilalți cromozomi X, cu excepția unuia, sînt inactivați definitiv începînd din ziua a 14-a postconcepțională, probabil ca o compensare a supradozării de material genic, pentru ca acesta să nu-și capete expresie în fenotip. În cazul prezenței unui singur cromozom X în celulele somatice (cariotip 45X), corpusculul cromatic este absent, iar în cazul polisomiilor cromozomului X în celulele somatice există un număr de corpusculi cromatici egal cu numărul cromozomilor X minus cel activ (nX-1). Este probabil ca și cromozomii X heteropicnotici să aibă unele funcții în organism, deoarece s-a observat că indivizii care au în cariotip un număr crescut de cromozomi X (trei sau mai mulți) prezintă totdeauna întîrziere mintală, cu atît mai pronunțată cu cît numărul cromozomilor X este mai mare (22).

Cromozomii X sînt esențiali pentru viață, deoarece nu s-a descoperit vreun produs de concepție viu sau mort care să nu aibă în cariotip cel puțin un asemenea cromozom. În prezența unui singur cromozom X se generează celulele germinale primordiale și apare chiar un număr redus de foliculi primordiali în gonadă. Al doilea cromozom X are funcția de a menține celulele germinale primordiale, prin formarea în ovare de foliculi primordiali în cantitate normală, el fiind implicat deci în diferențierea gonadei primitive într-un ovar capabil să formeze foliculi; dovadă este lipsa acestui proces în cazul monosomiilor 45X.

Pe cromozomii X există în plus numeroase gene ale unor trăsături biochimice și autosomale (150 identificate pînă în prezent), majoritatea fiind recesive. Singura tulburare „*X-linked*“ cu transmisie dominantă este rahitismul vitamino-D-rezistent, care se manifestă chiar în prezența unui singur cromozom X anormal pentru gena respectivă. Toate celelalte condiții patologice apar cînd cromozomul X deficitar pentru gena transmițătoare nu este contrabalansat de alela normală corespondentă genei afectate de pe un al doilea cromozom X (la bărbat) sau în cazurile de homozigoție pentru gena respectivă (la femeie).

Cromozomul Y are dimensiuni reduse, fiind încadrat de obicei în grupul *G* (cromozomii 21—22); studii recente prin metoda fluorescenței cu chinacrină arată că există variații individuale mari ale lungimii brațului lung și că aceste variații nu sînt asociate cu modificări ale diferențierii sexuale masculine sau cu vreun alt efect fenotipic, ele avînd mai ales un aspect rasial. Locusurile genice implicate în diferențierea testiculară a gonadei nediferențiate și în spermatogeneză sînt multiple, fiind localizate în porțiunea pericentromerică a brațului scurt și, poate, și în regiunea pericentromerică a celui lung. Aceste gene au o penetranță foarte mare, comparativ cu cele asemănătoare de pe cromozomii X, deoarece, chiar dacă în genotip sînt prezenţi încă 4 cromozomi X (XXXXY), fenotipul care se dezvoltă este de tip masculin, apărînd testicule fără spermatogeneză şi o masculinizare imperfectă. Pe de altă parte, deleţia parţială a braţului scurt al cromozomului Y lasă suficient material genic pentru a induce dezvoltarea testiculară incompletă şi organe genitale externe ambigue. Producţia hormonală a testiculelor indivizilor cu cariotip XXY, XXXY, XXYY sau XYY este deci adecvată în viaţa embrionară pentru a „organiza“ organe genitale interne şi externe de tip masculin şi chiar pentru a determina apariţia pubertăţii, dar este insuficientă pentru spermatogeneză, producînd disgenezii ale tubilor seminiferi.

Braţul lung al cromozomului Y conţine locusuri pentru genele care determină înălţimea individului, asemănător cu locusurile genice de pe braţul scurt al cromozomilor X, deoarece, în cazul cariotipurilor anormale, prezenţa oricăruia din acestea două (Yq sau Xp) previne apariţia staturii mici şi a altor anomalii somatice caracteristice sindromului Turner. Pe de altă parte, prezenţa în cariotip a mai multor cromozomi Y (XYY sau XXYY) face ca indivizii respectivi să aibă o înălţime mai mare decît normalul, ceea ce indică o corelaţie doză-efect pentru genele determinante ale înălţimii de pe cromozomii Y (22).

Metodele moderne de fluorescenţă a porţiunii terminale a braţului lung al cromozomului Y au permis ca în interfaza celulelor somatice să se detecteze „corpusculi Y“, asemănători corpusculilor Barr, localizaţi pe faţa internă a membranei nucleare. Fluorescenţa corpusculilor Barr este mai redusă decît a corpusculilor Y şi corpusculii Y sînt de 3—5 ori mai mari decît corpusculii X. Numărul corpusculilor Y dintr-o celulă este egal cu cel al cromozomilor Y din cariotip: doi în cazul XYY sau XXYY (26).

Perioada embrio-fetală

În timpul vieţii intrauterine, sexul genetic, stabilit încă din momentul fecundaţiei prin procesul de amfimixie a pronucleilor mascul şi femel, determină direct sexualizarea gonadică şi indirect — prin intermediul hormonilor gonadei embrionare — sexualizarea organelor genitale interne şi externe şi a gonadostatului.

Sexualizarea gonadică

Gonada nediferenţiată apare la ambele sexe la embrionul de 5 mm (săptămîna a cincea), sub forma unui primordiu, localizat pe marginile medio-ventrale ale crestelor uro-genitale. Crestele uro-genitale sînt proeminenţe de ţesut mezonefrotic în cavitatea celomică, acoperite de îngroşări ale epiteliului celomic, din care se dezvoltă, în afara gonadelor, rinichii şi corticosuprarenalele primitive. Gonada nediferenţiată este bivalentă, putînd să evolueze către ovar sau către testicul în funcţie de sexul genetic, în această perioadă diferenţierea pe baze morfologice între ovar şi testicul nefiind posibilă. În gonada nediferenţiată se disting două elemente tisulare: medulara — derivată din celulele mezenchimale — şi corticala — derivată din celulele epiteliului celomic îngroşat, care acoperă crestele uro-genitale. Pe baza ipotezei lui Witschi se consideră această diferenţiere ca esenţială, pornind de la premisa că ovarul şi testiculul nu sînt strict omoloage ca origine: la embrionii de sex feminin ovarul se diferenţiază din ţesutul cortical iar ţesutul medular involuează, în timp ce la embrionii de sex masculin testiculul se diferenţiază din ţesutul medular iar ţesutul cortical involuează (26).

Celulele germinale primordiale au fost identificate pentru prima oară la embrionul uman de 24 de zile, încă din stadiul presomitic al acestuia, în mezodermul spanhno-pleural al sacului vitelin adiacent capătului distal al ariei embrionare, în vecinătatea evaginării alantoidiene. Aceste celule germinale primordiale de origine endodermică au talie mare şi o activitate citoplasmatică crescută a fosfatazelor alcaline, care permite recunoaşterea lor. Ele se divid activ la locul de formare şi migrează în timpul săptămînilor a 4-a—a 5-a, prin peretele intestinului primitiv şi apoi prin mezenterul dorsal, pînă la gonada primitivă pe care o populează. Evoluţia medularei gonadei primitive precedă popularea ei cu celule germinale, în timp ce dezvoltarea corticalei începe numai după acest proces şi pare a fi indusă de el (11).

În cursul săptămînii a şasea de dezvoltare intrauterină gonada nediferenţiată creşte în dimensiuni, proemină puternic în cavitatea celomică şi legătura sa cu peretele acesteia devine tot mai pediculată, schiţînd viitorul mezoovarium sau mezoorhium. Celulele medularei proliferează şi se organizează în cordoane sexuale perpendiculare pe suprafaţa gonadei şi convergente către hilul acesteia (mezoovarium sau mezoorhium), în timp ce corticala este distribuită periferic şi separată de cordoanele medularei printr-un strat subţire de ţesut mezenchimal nediferenţiat.

Testiculul se diferenţiază din gonada nediferenţiată, în cazul prezenţei unui cromozom Y în cariotipul embrionului, în săptămîna a şaptea de viaţă intrauterină (45 de zile de gestaţie, embrion de 15 mm), prin individualizarea cordoanelor medulare, popularea acestora cu celule germinale primordiale şi debutul regresiei corticalei. În jurul celei de a opta săptămîni de viaţă embrionară încep să se formeze celulele Leydig din interstiţiul mezenchimal al testiculului nediferenţiat. Spre deosebire de structurile tubulare, care rămîn nediferenţiate, celulele Leydig se dezvoltă şi proliferează rapid, ajungînd la nivelul maxim de dezvoltare între săptămînile 14 şi 16. Către luna a VII-a celulele se răresc şi suferă un proces de dediferenţiere în celule mezenchimale (fibroblaşti), iar la naştere dispar rapid.

O particularitate a gonadei masculine la om şi mamifere o constituie existenţa a două generaţii de celule Leydig, prima apărînd în viaţa intrauterină şi avînd rol morfogenetic, iar cea de a doua apărînd la pubertate şi avînd rol în dezvoltarea şi maturizarea sexuală a individului. Testiculul are aşadar în timpul vieţii o activitate secretorie de tip bifazic, constînd într-o fază de proliferare celulară şi secreţie steroidă intensă în perioada embrionară, urmată la majoritatea speciilor de involuţia numerică şi funcţională a celulelor Leydig în perioada prenatală sau neonatală şi apoi de o activitate secretorie maximă în etapa pubertară.

Studii ultrastructurale, histo- şi biochimice, au pus în evidenţă caracteristici morfologice (prezenţa reticulului endoplasmic) şi funcţionale (activităţi enzimatice caracteristice, îndeosebi ale 3β-hidroxisteroiddehidrogenazei) în citoplasma celulelor Leydig, fapt care atestă capacitatea acestor celule de a sintetiza hormoni steroizi. S-a stabilit că majoritatea steroizilor secretaţi de testiculul fetal sînt androgeni cu formulă cunoscută: androstendion, androstandion, androsteron ş.a. Secreţia de testosteron este mai evidentă în săptămînile 9—15. Gonada fetală pare să posede aşadar, într-o perioadă precoce a dezvoltării sale, toate caracteristicile enzimochimice ale testiculului adult. După unii autori (4), steroidogeneza începe chiar mai devreme, şi anume în celulele sexuale primordiale ale mezenchimului crestei germinale, sursa primară pentru hormonogeneză fiind DHEA de origine placentară sau colesterolul sintetizat local. Dezvoltarea şi menţinerea activităţii celulelor Leydig par să fie determinate, într-o primă etapă, de gonadotropii placentari materni. Studii radioimunologice au arătat că într-un stadiu ulterior ţesutul testicular poate fi stimulat şi de hipofiza fetală, care la om este capabilă să sintetizeze gonadotropi în a 68-a zi a vieţii intrauterine, iar la fătul de 84 de zile a fost detectată radioimunologic secreţia de FSH şi LH. Concomitent, conţinutul hipofizar în LH a crescut de la 82 ng la 10—14 săptămîni la 1 906 ng la 25—29 de săptămîni, iar media conţinutului în FSH a crescut de la 9 la 1 532 ng în aceeaşi perioadă de gestaţie (35).

Hormonii testiculului fetal au acţiune inductivă dominantă asupra structurilor embrionare (33). Astfel, ei exercită o acţiune morfogenetică asupra organelor genitale, producînd diferenţierea tractului genital la embrionii de sex masculin şi regresiunea derivatelor mülleriene, iar asupra sistemului nervos şi hipofizei exercită o acţiune organizatorică, producînd masculinizarea gonadostatului (32). La embrionul uman, secreţia testiculului începe în săptămîna a noua, înaintea diferenţierii hipotalamusului, care are loc în săptămînile 13—18. Această constatare sprijină concepţia acţiunii masculinizante exercitată de hormonii sexuali asupra creierului nediferenţiat. Este deci posibil ca unele devieri sexuale, de tipul homosexualităţii la bărbatul adult, să aibă la origine anomalii ale diferenţierii sexuale a hipotalamusului, prin dereglări hormonale apărute într-un moment critic al dezvoltării creierului.

În afara androgenilor, testiculul embrio-fetal mai secretă, foarte precoce după diferenţierea sa, un hormon de inhibiţie a canalelor Müller (MIF= *Müllerian Inhibiting Factor)* (24, 31), care are o structură polipeptidică încă neprecizată şi care inhibează dezvoltarea organelor genitale interne feminine din primordiile acestora (ductele Müller), ce există în acest stadiu la embrion, indiferent de sexul genetic.

Acţiunile de „defeminizare“ şi de „masculinizare“ ale hormonilor androgeni sînt sumarizate în tabelul I.

TABELUL I

ACŢIUNILE ANDROGENILOR ÎN TIMPUL PERIOADEI EMBRIO-FETALE

Defeminizare	Masculinizare
Suprimă secreţia ritmică de gonadotropi.	Stimulează dezvoltarea tractului genital masculin.
Suprimă comportarea copulatorie feminină.	Organizează comportarea copulatorie masculină.
Scad sensibilitatea la hormonii feminini.	Cresc sensibilitatea la hormonii masculini.

Ovarul se diferenţiază din gonada nediferenţiată mai tîrziu decît testiculul, adică abia în săptămînile 11—12 (embrion de 80 mm). Există argumente indirecte că acest proces necesită prezenţa unui al doilea cromozom X în cariotipul embrionului; în cazul prezenţei unui singur cromozom X (cariotip 45X), gonada nediferenţiată tinde să evolueze către un ovar bogat în ţesut conjunctiv fibros şi cu foarte puţini foliculi primordiali. Studii la embrionii cu cariotip 45X avortaţi între 5 săptămîni şi 4 luni arată că în gonadele primitive ale acestora se găsesc celule germinale primordiale în cantităţi asemănătoare cu embrionii de cariotip 46XX, dar aceste celule germinale primordiale nu pot evolua către ovogonii şi/sau un număr crescut dintre ele nu suferă disjuncţia mitotică şi dau ovogonii XX; aceste ovogonii nu-şi pot edifica în jurul lor foliculi primordiali şi de aceea degenerează într-un ritm crescut, în timp ce ţesutul conjunctiv stromal se dezvoltă în cantitate mai mare. Diferenţierea gonadei primordiale către ovar nu pare deci să necesite prezenţa unei substanţe inductoare de origine corticală, cu rol inhibitor asupra structurilor de origine medulară, ci ea ar avea loc spontan în orice gonadă care, după primele şapte săptămîni de viaţă intrauterină, nu a evoluat către testicul, datorită unei tendinţe intrinseci de dezvoltare în acest sens. Aceasta constituie şi deosebirea faţă de diferenţierea gonadei primordiale către testicul la embrionii de sex masculin, care necesită prezenţa unei substanţe inductoare; inductorul testicular, cu mare probabilitate de structură nesteroidică, a cărui secreţie este determinată de prezenţa în cariotip a unui cromozom Y, produce dezvoltarea structurilor de origine medulară, inhibiţia (directă sau indirectă) a dezvoltării structurilor de origine corticală şi determină, sau este corelat, cu secreţia testiculară a factorului de inhibiţie mülleriană (26).

În gonada primitivă destinată să fie ovar (embrioni cu cariotip 46XX), între săptămîna a şaptea (embrion de 15 mm) şi săptămînile 11—12 (embrion de 80 mm), epiteliul celomic care constituie corticala continuă să prolifereze iar celulele germinale primordiale cresc în volum, luînd aspect de ovogonii.

Diferenţierea ovariană debutează prin procesul de multiplicare activă a ovogoniilor, care intră în profaza meiozei ce caracterizează transformarea ovogoniilor în ovocite. Proliferarea cortexului gonadei primordiale continuă pînă la sfîrşitul lunii a III-a, sub formă de cordoane care evoluează către mezoovarium, în detrimentul cordoanelor medulare care regresează în hilul ovarian, unde persistă şi în ovarul adult, avînd potenţialităţi androgenosecretante atît în condiţii fiziologice cît şi patologice. Cordoanele corticale înglobează celulele primordiale, care se multiplică activ şi ajung la numărul maxim de 7 × 10^6 pentru ambele ovare la 5 luni de vîrstă intrauterină, cînd în ovar coexistă ovogonii, ovocite în stadii diferite ale profazei şi celule germinale în stadii diferite de degenerare (Fig. 4). Din acest moment, multiplicarea celulelor germinale nu se mai reia niciodată şi cele care supravieţuiesc rămîn în stadiul diploten de la sfîrşitul profazei meiozei pînă în momentul ovulaţiei, care are loc mulţi ani mai tîrziu; stadiul diploten este caracterizat prin diviziunea longitudinală a fiecărui cromozom în două cromatide, care rămîn legate între ele prin unul sau mai multe puncte, ce ar putea reprezenta situsuri în care se produce

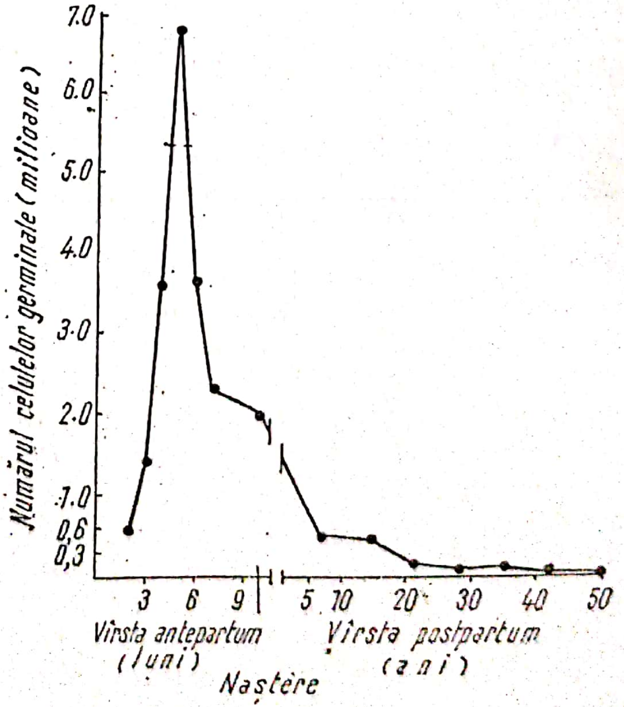


Fig. 4 — Evoluţia ontogenetică a numărului de celule germinale din ovare (reprodusă după T.G. Baker şi O. Wai Sum).

schimbul de material genetic între cele două cromatide (43).

În continuare, în cursul vieţii intrauterine ovarul suferă un proces de coborîre, datorită dezvoltării ducturilor mezonefrotice şi paramezonefrotice (ducturile mülleriene), trăgînd după sine pediculul vasculo-nervos din regiunea lombară superioară, unde a luat naştere, către poziţia sa definitivă, în cavitatea pelviană. Foliculii primordiali, situaţi predominant în porţiunea juxtamedulară a corticalei, cresc numeric în lunile a V-a — a VI-a de viaţă intrauterină şi unii dintre ei se transformă în foliculi primari în lunile a VI-a — a VII-a, suferind ulterior procese de atrezie, fără să ajungă niciodată la maturitate în ovarul fetal. Studii histo-enzimologice ale tecii interne a acestor foliculi (fosfatază alcalină) indică responsivitatea lor la stimulii gonadotropi şi prezenţa sintezei de estrogeni. Secreţia ovariană embrionară de estrogeni are probabil importanţă pentru creşterea uterină, deoarece s-a stabilit o corelaţie strînsă între cantitatea de celule a tecii interne a acestor foliculi primari şi creşterea uterului fetal (59). Secreţia ovariană de estrogeni la fătul de sex feminin ar explica şi turgescenţa mamară mai mare şi de durată crescută la nou-născuţii de sex feminin, comparativ cu aceea care apare la nou-născuţii de sex masculin.

Sexualizarea organelor genitale interne
(sexul gonoforic)

La embrionul de 7—8 săptămîni coexistă primordiile din care se vor dezvolta organele genitale masculine — ducturile mezonefrotice (ductele Wolff) — şi cele din care se vor dezvolta organele genitale feminine — ducturile paramezonefrotice (ductele Müller). În timpul lunii a III-a de viaţă intrauterină are loc dezvoltarea uneia sau alteia din aceste formaţiuni, în timp ce cealaltă regresează, în funcţie de prezenţa sau absenţa testiculului. În cazul prezenţei testiculului embrionar, acesta determină, prin secreţia sa de androgeni, dezvoltarea şi diferenţierea organelor derivate din ducturile Wolff şi, prin secreţia de MIF *(Müllerian Inhibiting Factor)*, involuţia ducturilor mülleriene. În absenţa testiculului, chiar dacă nu există ovare, ducturile Wolff involuează, în timp ce ducturile Müller se dezvoltă şi se diferenţiază în trompe, uter şi vagin normale (62).

Ducturile mezonefrotice (Wolff), care se întind din regiunea lombară superioară caudal pînă la cloacă, provin din ducturile pronefrotice, după ce în acestea se deschid tubii mezonefrotici secretori. Tubulii mezonefrotici dispar rapid în cursul săptămînii a şasea de viaţă intrauterină, cu excepţia cîtorva, situaţi deasupra şi în dreptul părţii superioare a gonadei primitive (tubulii epigenitali), şi a celor situaţi în dreptul porţiunii inferioare a gonadei primitive (tubulii paragenitali). Primii doi tubuli epigenitali vor da, la bărbat, ductele aberante superioare, iar ceilalţi — canalele eferente ale testiculului, iar la femeie vor da epooforonul. Tubulii paragenitali vor da, la bărbat, ductele aberante inferioare şi paradidimul, iar la femeie — parooforonul.

Ducturile paramezonefrotice (Müller) se dezvoltă în cursul săptămînii a şasea de viaţă intrauterină, ca o invaginare a epiteliului celomic în cordoanele nefrogene, lateral de mezonefros, întinzîndu-se caudal pînă în regiunea pelviană, unde fuzionează cu aceea din partea controlaterală, în interiorul septului uro-rectal, ce separă sinusul uro-genital situat anterior, de rect situat posterior.

La embrionul de sex masculin, sub acţiunea secreţiilor testiculare de androgeni şi MIF, are loc evoluţia ductelor Wolff către organe genitale interne masculine şi, respectiv, involuţia ductelor mülleriene. Prezenţa testiculului este strict necesară pentru aceste procese, în absența sa primordiile organelor genitale interne avînd o evoluție de tip feminin. Androgenii testiculari (testosteronul), injectați în cantități oricît de mari la embrion, în această etapă nu determină inhibiția dezvoltării ductelor mülleriene, ci este necesară prezența testiculului embrionar, care secretă MIF, probabil din celulele Sertoli, iar această substanță nedializabilă (polipeptid sau acid nucleic), pe cale sistemică, inhibează evoluția ductelor Müller. Existența acestei substanțe este argumentată și de constatarea că în sindroamele de feminizare testiculară, caracterizate prin lipsa receptorilor tisulari pentru androgeni, ductele Müller nu se dezvoltă.

Dezvoltarea și diferențierea ductelor Wolff în organe genitale interne masculine necesită prezența de androgeni în concentrații locale foarte mari, din două motive: pe de o parte, proteina receptoare de androgeni, sintetizată în cursul vieții postnatale în celulele Sertoli sub stimul gonadotrop (FSH), lipsește din celulele ductelor Wolff, fiind înlocuită tranzitoriu la embrion de o altă proteină testosteronfixatoare care necesită concentrații mari de hormon și, pe de altă parte, celulele ductelor Wolff sînt lipsite în cursul vieții embrionare de 5α-reductază, care catalizează conversia testosteronului în produsul său mai activ — dihidrotestosteron. În cazurile de hermafroditism adevărat, ductele Wolff se dezvoltă în organele genitale interne numai de partea unde există un testicul funcțional, în timp ce în hiperplaziile congenitale corticosuprarenaliene, la embrionii de sex feminin, deși se realizează concentrații circulante mari de androgeni, care determină virilizarea intensă a organelor genitale externe, aceste concentrații nu pot determina dezvoltarea ductelor Wolff.

Sub acțiunea locală a concentrațiilor ridicate de testosteron, ductele Wolff se diferențiază în epididim, canale deferente și vezicule seminale. Din sinusul uro-genital, ale cărui celule au receptori citosolici pentru androgeni și 5α-reductază, se dezvoltă, sub acțiunea testosteronului secretat de către testiculul embrionar, prostata și glandele bulbo-uretrale (22).

La embrionul de sex feminin, din cauza absenței secrețiilor testiculare, ductele Wolff regresează, iar ductele Müller se dezvoltă transformîndu-se în porțiunea cranială, nefuzionată, în trompe, în timp ce porțiunea inferioară, fuzionată, se transformă în uter și treimea superioară a vaginului. Septul dintre cele două hemiutere dispare în mod normal în procesul fuziunii în cursul săptămînilor 10—11 de viață intrauterină, rezultînd un canal utero-vaginal, care se întinde caudal pînă la peretele posterior al sinusului uro-genital, cu care intră în contact.

Porțiunea caudală a vaginului ia naștere din două evaginări endodermice ale sinusului urogenital — bulbii sinovaginali — care fuzionează între ele și apoi fuzionează cu porțiunea terminală a canalului utero-vaginal, de origine mülleriană. Celulele epiteliale de origine endodermică se extind și formează toată mucoasa vaginului.

Defectele totale de dezvoltare a ductelor mülleriene sînt foarte rare, în timp ce defectele parțiale, ceva mai frecvente, pot determina absența vaginului (cel mai frecvent), a uterului (sindromul Rokitansky-Kuster) sau a trompelor, cu ovare funcționale normale sau cu ovare hipoplazice.

Defectele de fuziune a ductelor mülleriene constituie cel mai frecvent și cel mai bine cunoscut grup de malformații gonoforice; ele nu sînt ereditare, ci apar printr-o genă mutantă unică, cu cariotip normal, și pot să prezinte grade variate, de la lipsa totală de fuziune (uter didelf cu vagin dublu) pînă la fuziuni incomplete (uter arcuat). Aceste anomalii nu afectează de obicei funcţia reproductivă, deoarece, chiar în cazul lipsei totale de fuziune, unul din coarnele uterine este funcţional. Problemele din timpul sarcinii sînt legate de dezvoltarea insuficientă a hemiuterului în care s-a produs nidaţia, iar în travaliu, hemiuterul celălalt poate să producă tulburări prin comportarea sa ca tumoare *praevia*.

La nivelul vaginului pot apărea anomalii de dezvoltare, fie prin lipsa de fuzionare a porţiunilor caudale ale ductelor mülleriene şi/sau a celor doi bulbi sino-vaginali, ceea ce duce la prezenţa de septuri vaginale longitudinale, fie prin lipsa de fuzionare sau fuziunea incompletă între canalul utero-vaginal şi bulbii sino-vaginali, ceea ce duce la prezenţa de septuri vaginale transversale complete sau incomplete (66).

Sexualizarea organelor genitale externe

La embrionul de opt săptămîni, primordiile organelor genitale externe sînt identice la ambele sexe şi au posibilitatea de a se diferenţia în oricare dintre cele două direcţii. Sensul acestei diferenţieri este determinat de prezenţa sau absenţa testosteronului, pe care celulele din primordiile organelor genitale externe au capacitatea de a-l converti în produsul activ, deoarece conţin 5α-reductază, spre deosebire de celulele ductelor Wolff, care nu conţin enzima respectivă. În prezenţa testosteronului, primordiile organelor genitale externe (sinusul uro-genital, pliurile labio-scrotale şi tuberculul genital) evoluează către organe genitale externe masculine, chiar dacă sexul genetic, gonadic şi gonoforic este feminin, aşa cum se întîmplă în cazul administrării intempestive de androgeni sau al prezenţei de cantităţi mari de androgeni (sursă ovariană sau corticosuprarenaliană), la gravide purtătoare ale unui embrion cu sex genetic feminin, în perioada din jurul vîrstei gestaţionale de opt săptămîni. În absenţa testosteronului, primordiile organelor genitale externe evoluează spontan către organe genitale externe feminine, fără să fie necesar vreun inductor al acestui sens de diferenţiere. Primordiile organelor genitale externe apar foarte precoce în cursul vieţii intrauterine:

— membrana cloacală se formează în săptămîna a treia, în stadiul de disc embrionar, prin apoziţia dintre lama ectodermală şi cea endodermală în regiunea caudală, în apropierea locului de emergenţă a veziculei alantoidiene din sacul vitelin;

— cloaca reprezintă rezervorul de origine endodermică în care se varsă iniţial intestinul primitiv, tubii pronefrotici (care ulterior devin mezonefrotici) şi căile genitale primitive. Acest rezervor este împărţit precoce, printr-un sept frontal numit sept urorectal, în rect, situat posterior, şi sinus uro-genital, situat anterior. Septul urorectal este lărgit prin pătrunderea în interiorul său a unei prelungiri a cavităţii celomice, care la adult este reprezentată de fundul de sac recto-uterin — la femeie — şi fundul de sac recto-vezical — la bărbat;

— prin proliferarea mezodermului în jurul membranei cloacale se formează două perechi de ridicături ectodermice: pliurile uretrale, situate medial, şi pliurile labio-scrotale, situate lateral şi fuzionate ventral în tuberculul genital.

La embrionul de sex masculin, diferenţierea primordiilor organelor genitale externe către tipul masculin debutează în cursul săptămînii a opta de viaţă intrauterină, sub acţiunea testosteronului şi a altor hormoni androgeni care stimulează creşterea tuberculului genital, induc fuzionarea pliurilor uretrale şi a celor labio-scrotale, indiferent de cariotip. La fătul masculin, sub influenţa hormonilor steroizi secretaţi de testiculul fetal, tuberculul genital se alungeşte, pentru a forma penisul, şi împinge înainte pliurile genitale. Aceste pliuri formează pereţii laterali ai şanţului uretral şi fuzionează progresiv de la perineu la vîrful glandului. Dacă uretra glandului nu se termină printr-o canaliculizare, sau dacă pliurile labiale nu fuzionează, aşa cum se întîmplă în cazul absenţei testiculului fetal sau a producerii insuficiente de androgeni în timpul fuziunii progresive a pliurilor uretrale, se constată prezenţa hipospadiasului la nou-născuţi. Ca şi fuziunea pliurilor uro-genitale, fuziunea pliurilor labio-scrotale de-a lungul liniei mediane, pentru a forma sacul scrotal, este un proces continuu care poate evolua normal, sau se poate opri în diverse stadii de fuziune. Unirea lor se face paralel cu închiderea pliurilor uretrale.

Diferenţierea masculină a organelor genitale este condiţionată nu numai de prezenţa androgenilor, dar şi de acţiunea lor într-o perioadă precoce a vieţii fetale. În cazul în care s-a produs separarea vaginului de sinusul uro-genital, adică după săptămîna 12, nu se mai produce fuziunea pliurilor uretrale şi labio-scrotale, nici chiar după administrarea de doze mari de androgeni, în schimb se observă hipertrofia clitorisului (25).

Dacă dezvoltarea embrionului se desfăşoară normal, nou-născutul va avea organe genitale caracteristice genotipului masculin, adică penis şi punga scrotală conţinînd testiculele. Dacă testosteronul este absent sau în cantităţi insuficiente, canalele Wolff sînt hipoplazice şi organele genitale externe sînt feminizate sau incomplet masculinizate. Deficitul moderat de testosteron poate determina apariţia hipospadiasului sau a unor organe genitale externe feminine, cu glande sexuale interne masculine. Absenţa inhibitorului müllerian are ca rezultat un mascul normal, dar cu uter şi trompe. Lipsa oricărei funcţii endocrine a testiculului fetal permite diferenţierea exclusiv feminină a organelor genitale externe şi interne.

La embrionul de sex feminin diferenţierea primordiilor organelor genitale către tipul feminin debutează mai tîrziu decît la cel de sex masculin, adică abia după săptămîna a opta, prin formarea ţesutului cavernos şi transformarea tuberculului genital în clitoris. Pliurile uretrale se transformă în labii mici, iar pliurile labio-scrotale — în labii mari. Între labiile mici se delimitează şanţul uretral, care se transformă în vestibul vaginal, ce se continuă cu porţiunea caudală (2/3) a vaginului, formată din bulbii sino-vaginali. Tot din sinusul uro-genital se dezvoltă şi glandele periuretrale (Skene), precum şi glandele Bartholin. Procesul de diferenţiere a organelor genitale externe se încheie, la fătul de sex feminin, în cursul lunii a III-a de dezvoltare intrauterină.

Anomaliile de dezvoltare a organelor genitale externe la femeie pot fi determinate de alterarea oricăruia din procesele enumerate mai sus. Persistenţa cloacei, în care se deschid porţiunea terminală a intestinului, ureterele şi căile genitale, este o anomalie gravă, rareori compatibilă cu viaţa, deoarece coexistă şi cu alte malformaţii. Deschiderea exterioară unică poate fi numai aparentă, prin fuzionarea pliurilor labio-scrotale care acoperă astfel vaginul şi uretra. Persistenţa membranei cloacale în regiunea ei ventrală determină rareori imperforaţie uretrală, cu retenţie de urină la naştere, în timp ce persistenţa ei în regiunea dorsală şi/sau lipsa de fuziune cu vaginul superior ori a tunelizării bulbilor sino-vaginali determină imperforaţie himenală, care se revelează la pubertate prin hematocolpos. În sfîrşit, la feţii de sex feminin, la care în jurul vîrstei de opt săptămîni de viaţă intrauterină diferenţierea organelor sexuale externe este perturbată, apar anomalii, care vor fi prezentate în cadrul pseudohermafropitismului feminin.

Sexualizarea gonadostatului

Secreția hipofizară de gonadotropine se produce diferit la bărbat și la femeie, determinînd la adult *pattern*-ului diferit de secreție a LRH (GnRH) la cele două sexe. La bărbat secreția are loc permanent, fiind reglată prin mecanismul de *feedback* negativ al concentrației androgenilor circulanți. La femeie secreția de LRH (și secundar de gonadotropine) este de două tipuri: unul tonic, controlat de un mecanism de *feedback* negativ, asemănător cu cel al bărbatului, dar exercitat de estradiol și progestageni, cel de al doilea clonic (ciclic), controlat de un mecanism de *feedback* pozitiv, cu sediu hipotalamic, dar probabil și suprahipotalamic, tot sub acțiunea estradiolului, și care determină după pubertate secreția vîrfurilor mediociclice preovulatorii de gonadotropine. Studii efectuate la rozătoare arată că la acestea, indiferent de sex, gonadostatul are tendința spontană de a adopta *pattern*-ul de secreție a gonadotropinelor de tip feminin. Sexualizarea gonadostatului la aceste animale se produce la indivizii de sex masculin prin abolirea ireversibilă a eliberării mediociclice de LRH, sub acțiunea androgenilor secretați de testicul în perioada embrio-fetală sau neonatală. În sprijinul acestei ipoteze vin lucrările care demonstrează că se poate aboli ireversibil *pattern*-ul de tip feminin (ciclic) prin administrarea de androgeni în doze mici în perioada prenatală (cobai) sau neonatală (șoarece, șobolan, hamster).

Studii efectuate la primatele subumane și la om pun la îndoială acțiunea androgenilor, de suprimare ireversibilă a *pattern*-ului ciclic de secreție a gonadotropinelor la fetii sau nou-născuții de sex feminin, deoarece administrarea de cantități mari de testosteron la gravide cu feți feminini nu împiedică apariția ciclurilor la progenii respectivi după pubertate și deoarece cantitățile mari de androgeni din hiperplaziile congenitale corticosuprarenale, la fetii de sex feminin, nu împiedică, în unele cazuri, apariția ciclurilor ovulatorii la pubertate. Faptul că administrarea de estradiol în doze rapid crescînde, la masculii primatelor superioare și la bărbați, poate declanșa descărcări puternice de LH, asemănătoare cu descărcările mediociclice de la femeie, sugerează că potențialul de descărcare clonică a acestuia se menține, pentru specia umană, și la bărbat (26). Demonstrarea existenței de receptori sterolici diferiți în hipotalamus și regiunile suprahipotalamice ale gonadostatului, la bărbat și la femeie, ar putea să explice mecanismul *pattern*-urilor diferite de secreție a gonadotropinelor la om; aceste argumente sînt detaliate în capitolele referitoare la gonadostat.

Perioada copilăriei

În această etapă de viață, cuprinsă între naștere și debutul pubertății, în care au loc procese ample de creștere în întregul organism, gonadele se dezvoltă lent și continuu. În prima copilărie se stabilește de asemenea *sexualizarea psiho-afectivă*, care înseamnă identificarea individului cu un anumit sex (masculin sau feminin). La om, spre deosebire de animalele inferioare, aceasta implică, pe lîngă un „climat hormonal“ adecvat, intervenția în special a influențelor sociale și de mediu. Aceste aspecte vor fi detaliate la capitolele privind comportamentul sexual la bărbat și la femeie. Sexualizarea psiho-afectivă este bine stabilită la 18—30 de luni după naștere și ea este reîntărită pe tot parcursul vieții.

La băieți, testiculul, de la naștere pînă înainte de pubertate, suferă doar modificări structurale moderate. La naştere, tubii seminiferi au diametrul mediu de 60 μ şi sînt reprezentaţi prin cordoane lipsite de lumen, conţinînd celule nediferenţiate, dispuse pe mai multe straturi. Celulele Leydig lipsesc, fiind înlocuite cu elemente conjunctive. Între 4 şi 9 ani tubii îşi pierd aspectul primitiv de cordoane, diametrul lor creşte pînă la circa 70 μ şi devin sinuoşi. În tubi se notează apariţia primelor celule precursoare ale celulelor Sertoli. Între 5 şi 7 ani se constată apariţia lumenului tubular şi diferenţierea celulelor germinale, observîndu-se primele spermatogonii mari, cu nucleul avînd un diametru de 6—8 μ. În apropierea pubertăţii apar spermatogoniile hipertrofice, cu nucleu mare, şi proliferarea spermatocitelor, iar celulele Leydig apar abia la 9—10 ani, prin diferenţierea progresivă a fibroblaştilor din ţesutul conjunctiv interstiţial. În concluzie, pînă la 10 ani testiculul are caractere infantile.

În ceea ce priveşte activitatea hormonală a testiculului în perioada postnatală, sînt interesante observaţiile unor autori care au găsit creşteri importante ale nivelului testosteronului plasmatic, începînd din primele două săptămîni de la naştere, cînd celulele Leydig fetale au dispărut, cu atingerea valorilor maxime (265 ± 31 ng/100 ml) în cea de a doua lună de viaţă şi scăderea ulterioară a nivelului hormonal la valorile caracteristice copilăriei (19). Aceste observaţii pledează pentru existenţa unei activităţi endocrine a testiculului în perioada imediat postnatală. Alte investigaţii hormonale au indicat, la o lună după naştere, valori crescute ale nivelului LH seric, asemănătoare celor ale adultului, creşteri postnatale ale FSH seric şi scăderea lor la valorile obişnuite la copil, în cea de a patra lună de existenţă (17). Creşterea nivelului hormonilor gonadotropi a fost socotită drept răspuns la îndepărtarea efectului de *feedback* negativ al hormonilor placentari.

Investigaţiile hormonale au dovedit că hormonii steroizi sînt secretaţi în cantităţi foarte mici în perioada copilăriei. Studii longitudinale, cu măsurarea excreţiei urinare a steroizilor sexuali, efectuate pe băieţi şi fete între 3 şi 7 ani, au indicat prezenţa în cantităţi mici a 11-deoxi-17-CS, a DHEA, a androsteronului şi a etiocolanolonului (27). Între 3 şi 5 ani nu s-a găsit DHEA-glucuronid, în schimb existau cantităţi mici de DHEA-sulfat. Androsteronul şi etiocolanolonul au apărut treptat între 3 şi 6 ani, existînd tendinţa creşterii etiocolanolonului faţă de cea a androsteronului, aspect invers faţă de cel raportat în perioada pubertară şi postpubertară. Există puţine date referitoare la excreţia de testosteron în epoca preşcolară. Se pare că între 3 şi 7 ani, atît băieţii cît şi fetele au excreţii similare de testosteron şi epitestosteron, diferenţele între sexe devenind manifeste doar după 10 ani. Studii pe 200 de copii între 4 şi 13 ani au indicat următoarele valori medii ale eliminărilor urinare de glucuronid de testosteron pe 24 de ore: 4 μg între 4 şi 8 ani, 10 μg între 10 şi 11 ani, 25 μg la 12 ani şi 35 μg la 13 ani (40). În plasma copiilor s-au descris valori ale testosteronului de 25 ng/100 ml şi ale androstendionului de 25 ng/100 ml.

Diferenţele hormonale între copil şi puber nu sînt numai cantitative ci şi calitative, deoarece în testiculul infantil predomină anumite căi metabolice. Raportul dintre secreţia de testosteron şi cea de androstendion, crescut la naştere, scade în prima copilărie, devenind subunitar, datorită predominanţei androstendionului, iar în apropierea pubertăţii creşte din nou, nivelul său fiind asemănător valorilor constatate la femeie.

Spre deosebire de procesul de spermatogeneză, al cărui ritm nu poate fi influenţat de hormonii exogeni, ţesutul interstiţial infantil este sensibil şi reactiv la hormonii gonadotropi exogeni. Sub tratament cu gonadotropină corionică umană, aplicat la copiii cu criptorhidie, s-a constatat creşterea valorilor glucuronidului de testosteron urinar pînă la valorile adultului (70). Aceste date demonstrează că în organismul imatur, testiculul endocrin poate funcţiona, sub stimul hormonal, ca şi la adult. Maturitatea sexuală depinde însă, după cum se va vedea, de un mecanism de control hipotalamo-hipofizar, care devine activ abia la pubertate.

Există puţine date privind secreţia de hormoni hipofizari în copilărie, întrucît, din cauza cantităţilor mici existente, hormonii gonadotropi nu pot fi detectaţi prin metode biologice. Prin utilizarea metodei de dozare radioimunologică s-a putut stabili că valorile FSH şi LH seric nu se modifică înainte de 6 ani, în schimb între 6 şi 10 ani s-au notat creşteri semnificative ale concentraţiei ambilor hormoni.

La fete ovarul se caracterizează în copilărie prin creşterea progresivă a greutăţii sale, corelată direct cu vîrsta. Creşterea greutăţii ovariene se explică prin două procese, a căror pondere este diferită în funcţie de vîrstă: perinatal şi în primii ani de viaţă continuă să predomine procesele de atrezie a foliculilor ovarieni mici (sub 1 mm diametru), care au început încă din viaţa intrauterină şi care determină acumularea de ţesut stromal rezidual; cu cît fetiţa se apropie de pubertate creşte numărul foliculilor care evoluează mai mult înainte de a suferi procesul de atrezie. Înainte de pubertate se găsesc în ovare numeroşi foliculi în stadii diferite de creştere şi atrezie, dintre care o parte sînt chistici şi prezintă chiar semne histologice de luteinizare a celulelor tecale, ceea ce arată, sau că responsivitatea lor la gonadotropine este prezentă, dar nu suficientă ca să permită ovulaţia, sau că secreţia de gonadotropine nu are secvenţa temporală necesară pentru declanşarea ovulaţiei.

Paralel cu creşterea greutăţii, în copilărie şi prepubertar au loc în ovare restructurări, determinate de procesele suscitate şi care constau în: scăderea numărului de foliculi, care prepubertar ajunge în ambele ovare la 3×10^5, creşterea stromei corticale definitive, care debutează ca un strat de ţesut conjunctiv sub epiteliul superficial, creşterea vascularizaţiei hilului ovarian (după 6 ani), restrîngerea elementelor reziduale provenite din medulara primitivă, în regiunea hilară.

Perioada pubertară

Decalajul în timp cu aproximativ 2 ani între instalarea perioadei pubertare la băieţi şi la fete impune prezentarea iniţial a pubertăţii la fete şi apoi la băieţi.

Pubertatea la fete, constituită de modificările prin care organismul fetiţei se transformă în femeie matură, aptă de reproducere sub raport organic şi psihologic, se întinde pe o perioadă de timp de peste 10 ani. Acest interval de timp este împărţit în trei etape succesive:

— etapa prepubertară, caracterizată predominant prin creşterea somatică şi prin iniţierea dezvoltării morfotipului feminin;

— etapa pubertară, în care apar caracterele sexuale secundare şi ciclurile menstruale;

— etapa postpubertară, care se întinde pînă la stadiul de nubilitate, cînd ciclurile menstruale devin ovulatorii şi regulate şi cînd se desăvîrşeşte sexualizarea psiho-afectivă (stabilită încă din prima copilărie), astfel încît după această perioadă femeia este capabilă să conceapă, să poarte în uter, să nască şi să crească un produs de concepţie normal.

Pubertatea propriu-zisă durează numai 2—4 ani, între începutul dezvoltării sînilor (telarhă) şi apariţia ciclurilor menstruale (menarhă), şi este marcată cel mai frecvent clinic prin vîrsta apariţiei acestui ultim eveniment, deoarece este cel mai uşor obiectivabil şi, deci, cel mai exact reţinut.

Pe baza vîrstei de apariţie a menarhei se apreciază că pubertatea la fetiţă variază, în condiţii fiziologice, între limite largi de vîrstă (8—14 ani). Factorii implicaţi în variabilitatea în timp a apariţiei pubertăţii sînt multipli:

— genetici: există o corelaţie statistică înalt semnificativă între vîrsta menarhei şi *pattern*-urile ciclurilor menstruale la fete şi acelea ale mamelor;

— geografici: menarha apare mai precoce la latitudini joase, comparativ cu cele înalte;

— socio-economici: vîrsta medie a menarhei este mai mică la populaţiile cu nivel socio-economic ridicat. În România, o anchetă pe loturi feminine mari efectuată în 1959 a arătat că vîrsta medie a menarhei în mediul urban era de 13 ani şi 1 lună — 13 ani şi 2 luni, comparativ cu 13 ani şi 10 luni — 14 ani în mediul rural (18). Ameliorarea condiţiilor socio-economice explică de ce în ultimii 150 de ani, într-o serie de ţări dezvoltate vîrsta medie a menarhei a scăzut de la 16 ani şi 6 luni la 12 ani şi 6 luni, cu o rată de aproximativ 3—4 luni/decadă (26);

— starea generală de sănătate: menarha apare mai tîrziu la fetele cu boli cronice.

Modificarea fundamentală din cadrul etapei prepubertare o constituie accelerarea ratei de creştere a organismului, care atinge în această perioadă un maxim de aproximativ 6—11 cm/an. Acest proces poate fi apreciat prin creşterea rapidă în înălţime, dar cea mai precisă estimare a evoluţiei maturizării somatice o dă studiul radiografic al vîrstei osoase, bazat pe osificarea cu secvenţă precisă a cartilajelor diafizo-epifizare ale oaselor lungi şi ale oaselor carpiene. Rata maximă a creşterii este atinsă mai devreme cu aproximativ 2 ani la fete, comparativ cu băieţii, ceea ce explică şi instalarea mai precoce a pubertăţii la fete. Creşterea prepubertară se produce în special la nivelul membrelor şi nu prezintă diferenţe legate de sex, în timp ce creşterea pubertară predomină în special la nivelul trunchiului şi implică diferenţe legate de sex, prin iniţierea dezvoltării morfotipului feminin; acest proces este rezultatul dezvoltării osoase diferite (în special centura pelviană, cu creşterea diametrelor bitrohanterian şi bispinos), al dezvoltării musculare mai reduse faţă de bărbat şi al dispoziţiei diferite a ţesutului adipos (coapse, fese, abdomen şi umeri). Creşterea organismului în general, definită ca mărire a masei, volumului şi dimensiunilor individului, este diferită de dezvoltare, proces prin care organismul se maturizează progresiv. Aceste două procese sînt în mod normal concomitente, dar se desfăşoară sub control hormonal şi metabolic diferit. Factorii care influenţează creşterea diferă în cursul vieţii: în uter predomină controlul prin intermediul schimburilor placentare şi al hormonilor placentari (HCS în special); după naştere, controlul este preluat de hormonii proprii, rolul major revenind celor tiroidieni; prepubertar şi pubertar, rolul major în creştere revine estrogenilor şi androgenilor, în cea mai mare parte de origine corticosuprarenaliană (CSR), dar şi din sursă ovariană. Aceşti hormoni determină, pe de o parte accelerarea creşterii osoase, pe de alta, ei grăbesc osificarea cartilajelor diafizo-epifizare, ceea ce explică scăderea rapidă a ratei de creştere după vîrful prepubertar.

Rolul CSR în determinismul modificărilor pubertare este evidenţiat de studiile variaţiilor de greutate şi structură ale glandei, precum şi de studiile secreţiilor hormonale. Greutatea CSR este dublă la 20 de ani, comparativ cu aceea de la 8 ani, şi continuă să crească lent pînă în jurul vîrstei de

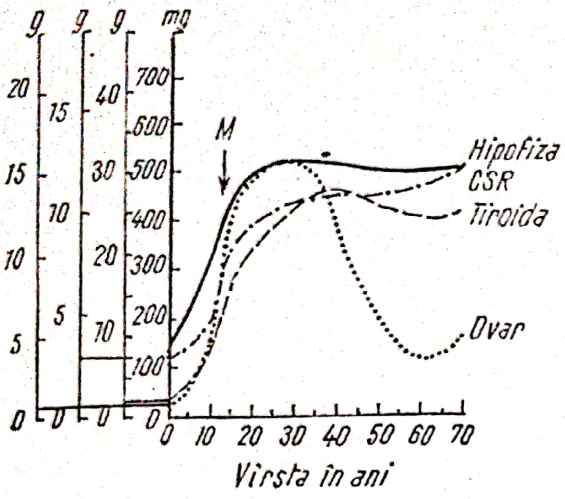


Fig. 5 — Evoluţia ontogenetică a greutăţii hipofizare, ovariene, corticosuprarenaliene şi tiroidiene la femeie (reprodusă după Widholm O.).

25 de ani (67) (Fig. 5). Această creştere se face pe seama unor regiuni diferite: pre- şi intrapubertar creşterea în greutate este determinată predominant de hiperplazia zonei reticulate, în timp ce postpubertar continuarea lentă a creşterii are loc în special pe seama zonelor fasciculată şi glomerulată. Creşterea prepubertară predominantă şi rapidă a zonei reticulate explică valorile crescute după 8 ani, comparativ cu copilăria, ale concentraţiilor sanguine de androstendion, DHEA şi DHEA-sulfat, care sînt sintetizaţi mai ales în această zonă, precum şi discrepanţa dintre creşterea eliminărilor urinare de 17-CS, rezultaţi din catabolismul hormonilor mai sus citaţi şi menţinerea la niveluri normale (sau uşor crescute) a eliminărilor urinare de 17-OHCS rezultaţi din catabolismul glucocorticoizilor. Activarea zonei reticulate a CSR nu este determinată de creşterea secreţiei adenohipofizare de ACTH, ale cărui concentraţii sanguine rămîn constante. Unii autori atribuie hiperplazia funcţională a zonei reticulate acţiunii LH adenohipofizar, cu toate că puţinele studii efectuate pînă în prezent nu au evidenţiat creşteri constante şi semnificative ale LH sanguin în etapele pre- şi intrapubertară. Prin metode radioimunologice s-au pus însă în evidenţă valuri de secreţie a LH în exclusivitate în timpul somnului, care precedă etapa pubertară şi care ar putea constitui stimulul pentru hiperfuncţia CSR (a se vedea „Gonadostatul la femeie").

Androgenii de sursă CSR (androstendion, DHEA şi DHEA-sulfat) determină la fetiţă, pe de o parte vîrful prepubertar al creşterii, maturarea oaselor lungi prin închiderea cartilajelor diafizo-epifizare, apariţia pilozităţii pubiene şi axilare şi, pe de alta, în special în etapa prepubertară androgenii CSR constituie sursa majoră de estrogeni, prin conversie periferică, în timp ce ulterior, în cursul pubertăţii, producţia majoră de estradiol este preluată de către ovare. Conversia periferică a androgenilor CSR în estrogeni în etapa prepubertară este indicată, printre altele, de faptul că în circulaţie se găsesc cantităţi aproximativ egale de estronă şi estradiol. Estrogenii sînt răspunzători de dezvoltarea sînilor, uterului, vaginului şi de maturizarea organelor genitale externe.

Ovarele cresc ca greutate de aproximativ 20 de ori între 8 şi 20 de ani şi continuă să crească pînă în jurul vîrstei de 25 de ani (Fig. 5). Această creştere se face prin maturarea parţială a unui număr tot mai mare de foliculi, care nu ajung însă niciodată înainte de menarhă la maturitate deplină şi pontă ovulară, ci suferă procese de atrezie, ţesutul lor tecal contribuind la îngroşarea corticalei şi fiind în acelaşi timp sursă de estrogeni. Procesul de maturare foliculară incompletă şi persistenţa şi/sau atrezia accentuată a foliculilor respectivi, fără luteinizare, în etapele pre- şi intrapubertară, merg uneori pînă la aspectul de ovare micropolichistice (9). Producţia de estrogeni în creştere lentă în perioada prepubertară determină, prin efect local direct, o sensibilizare crescută a foliculilor la acţiunea gonadotropinelor adenohipofizare. Luteinizarea foliculilor ovarieni presupune maturizarea lor completă, urmată de ovulaţie, care apare însă numai tîrziu după menarhă (la aproximativ 2 ani), cînd fetiţa atinge stadiul nubil. Absenţa ciclurilor ovulatorii în etapele pre- şi intrapubertară este demonstrată de valorile minime ale progesteronului sanguin, de aspectul frotiurilor vaginale citohormonale, care indică exclusiv semne de impregnare estrogenică, şi de curbele termice bazale monofazice; toate acestea fac ca în etapele pre- şi intrapubertară să existe o hiperestrogenie relativă prin hipoluteinie.

Rolul gonadotropinelor în declanşarea pubertăţii nu este încă precizat. Recent s-a detectat prin metode radioimunologice prezenţa FSH şi a LH în sînge cu mai mulţi ani înainte de menarhă (între 6 şi 8 ani), mai precoce cu 1—2 ani pentru FSH decît pentru LH (67); secreţia nu are însă ritmul de la adultă, ci se face sub formă de valuri nocturne, care au probabil rol în creşterea şi stimularea secreţiei ovariene şi a zonei reticulate a CSR.

Astăzi se admite că declanşarea pubertăţii este determinată de o scădere a sensibilităţii mecanismului de *feedback* negativ gonadostat-ovare, care menţine în copilărie valorile estradiolului la niveluri foarte joase, nedozabile. Acest mecanism de *feedback* este foarte eficient în perioada vieţii intrauterine şi în copilărie, cînd ovarul este complet apt de a răspunde la gonadotropine. Prin scăderea sensibilităţii centrilor hipotalamici la mecanismul de *feedback* negativ exercitat de estradiol are loc o creştere treptată a eliberării de LRH, care determină secreţia crescută de gonadotropine (în special FSH) şi, secundar acesteia, creşterea maturării foliculare şi a producţiei ovariene de estradiol. Scăderea sensibilităţii hipotalamice la steroizii sexuali în perioada pubertară este determinată de creşterea nivelului general al maturităţii somatice, evidenţiat prin „vîrsta osoasă“. Atingerea unui anumit „nivel critic“ de dezvoltare a organismului declanşează modificarea sensibilităţii hipotalamice. În acest sens pledează corelaţia dintre vîrsta apariţiei menarhei şi atingerea unei anumite „greutăţi corporale critice“, de aproximativ 47 kg; corelarea datelor statistice din ultimul secol cu greutatea demonstrează că vîrsta menarhei a scăzut pentru că „greutatea medie critică“, a cărei valoare nu s-a modificat semnificativ de-a lungul timpului (20), a fost atinsă la o vîrstă mai precoce. De asemenea, pubertatea se instalează mai precoce în cazul unei obezităţi medii (exces ponderal sub 30%), precum şi după expunerea copiilor la steroizi sexuali exogeni sau după îndepărtarea tumorilor secretante de steroizi sexuali; în aceste ultime situaţii, excesul de hormoni sexuali determină atingerea mai precoce a stadiului critic de maturitate, care scade sensibilitatea hipotalamică la sterolii sexuali.

Leziunile diencefalice, prin afectarea mecanismelor de control al eliberării de LRH (a se vedea „Gonadostatul la femeie. Influenţe nervoase superioare“), pot determina, în funcţie de zona lezată, fie pubertate precoce, fie pubertate întîrziată.

Epifiza influenţează probabil şi la femeie vîrsta apariţiei pubertăţii, melatonina şi acidul 5-hidroxiindolacetic, care ajung la hipotalamus prin lichidul cefalorahidian, inhibînd eliberarea de LH şi, respectiv, de FSH (a se vedea „Gonadostatul la femeie. Epifiza“). În acest sens pledează concomitenţa dintre instalarea pubertăţii şi atrofia epifizei, precum şi apariţia pubertăţii precoce în cazul tumorilor distructive epifizare (pinealoame) observate în copilărie.

Adenohipofiza îşi dublează greutatea între 8 şi 20 de ani la femeie (Fig. 5), atingînd la sfîrşitul perioadei greutatea de la adultă, ceea ce indică participarea la procesele pubertare a acestui servomecanism al sistemelor hipotalamice de reglare. Participarea GH la vîrful de creştere prepubertară este indicată de valorile maxime ale activităţii fosfatazelor alcaline serice şi confirmată de dozările sanguine radioimunologice. În plus, în etapele pre- şi intrapubertară există şi modificări calitative ale răspunsului gonadotropinic al adenohipofizei, în sensul că în aceste etape, sub acţiunea LRH, se eliberează mai mult FSH şi mai puţin LH; aceasta ar putea să indice prezenţa unor rezerve pituitare de FSH mai mari decît de LH şi/sau o rată de sinteză mai crescută pentru FSH.

Tiroida suferă la femeie o creştere de 20 de ori în greutate între 8 şi 20 de ani (Fig. 5), sub influenţa creşterii secreţiei adenohipofizare de TSH, demonstrabilă prin creşterea concentraţiilor sale serice. Intervenţia sa în cadrul modificărilor pubertare nu este clară, deşi s-a demonstrat cert hiperfuncţia tiroidiană în această perioadă, prin creşterea concentraţiilor serice ale tiroxinei, în special a fracţiunii libere (nelegată de TBG). Hiperplazia tiroi[illegible]nă pubertară pare a fi o reacţie de răspuns la cererile crescute de hormoni tiroidieni pentru periferie, deoarece la o parte din aceste cazuri captarea tiroidiană de ^{131}I, precum şi producţia zilnică totală de tiroxină sînt crescute.

Secvenţa modificărilor care caracterizează pubertatea normală este relativ constantă: dezvoltarea sînilor (telarha) apare prima, este urmată de dezvoltarea pilozităţii pubiene (pubarha), iar apariţia menstruaţiilor (menarha) este ultimul semn al etapei pubertare.

Dezvoltarea sînilor are loc sub stimul estrogenic şi de aceea predomină dezvoltarea canalelor galactofore; în lipsa progesteronului nu se pot dezvolta acinii glandulari (a se vedea „Hormonii steroizi ovarieni la femeia matură"). Această dezvoltare debutează în majoritatea cazurilor înainte de atingerea ratei maxime a creşterii staturale şi se întinde pe o durată de aproximativ 4 ani, trecînd prin cinci stadii, sistematizate de Marshall şi Tanner (46); viteza de dezvoltare este relativ constantă fiind de aproximativ 0,5—0,9 ani pentru fiecare din primele patru stadii şi variabilă pentru trecerea la stadiul al cincilea (26).

Dezvoltarea pilozităţii de tip feminin la pubertate se face sub stimul androgenic şi, deşi debutează mai tîrziu decît dezvoltarea sînilor, evoluează repede, fiind completă în decurs de 3 ani. Distribuţia pilozităţii este un caracter sexual secundar important din morfotipul feminin; „feminizarea" distribuţiei pilozităţii debutează prin apariţia părului pubian, începînd de pe marginile libere ale labiilor mari şi pînă la o linie orizontală de pe marginea superioară a pubisului şi ia formă de triunghi isoscel. Pilozitatea axilară şi cea de pe antebraţe şi gambe nu prezintă variaţii legate de sex, dezvoltarea sa mai redusă la femeie fiind legată de prezenţa unei cantităţi mai mici de androgeni. Lanugoul care există în copilărie şi prepubertar tinde să dispară la pubertate, la femeie, de pe faţă, trunchi (regiunea sternală, perimamelonară, spate), braţe şi coapse.

Producţia de sebum a glandelor sebacee cutanate este mult crescută la fetiţă, tot sub stimul androgenic: tratamentele cu androgeni cresc producţia de sebum, în timp ce administrarea estrogenilor o diminuează.

În perioada pubertară au loc, la fetiţă, modificări ale organelor genitale externe şi interne sub stimul estrogenic: fanta vulvară, care la copil priveşte anterior, după pubertate priveşte inferior, se dezvoltă labiile, care acoperă introitul vulvar, precum şi aparatul erectil clitoridian şi glandele B[illegible]holin; de asemenea se dezvoltă uterul şi trompele, mucoasele lor luînd aspectul de la femeia adultă aflată în stadiul proliferativ incipient şi, mai tîrziu, în stadiul proliferativ mijlociu al ciclului menstrual.

Menarha constituie debutul ciclurilor menstruale și pentru clinician reprezintă momentul esențial al pubertății, deoarece indică maturarea foliculilor ovarieni. Menarha apare la aproximativ 2 ani după vîrful maxim al creșterii staturale, fiind determinată de descuamarea endometrului în stadiu proliferativ, prin scăderea rapidă a estrogenilor circulanți, datorită procesului de atrezie a cîte unui folicul ovarian ajuns aproape de stadiul de maturitate completă. Ciclurile menstruale din primele luni sau ani după menarhă sînt anovulatorii, deoarece sistemul de *feed back* pozitiv, care determină vîrful preovulatoriu de LH, se maturizează mai tîrziu, în cursul etapei postpubertare. Acest mecanism de *feedback* pozitiv este declanșat la adultă de creșterea rapidă a estrogenilor (estradiol), dar faptul că administrarea de estrogeni, în doze și cu secvență adecvată la fetiță în etapele pre- și intrapubertară, nu reușește să declanșeze o descărcare de tip preovulator de LRH, și consecutiv de LH, arată că lipsa de maturare este la nivelul etajului hipotalamic al gonadostatului. Deoarece primele cicluri menstruale sînt anovulatorii, ele sînt neregulate, curba termică bazală este monofazică, pe frotiurile vaginale cito-hormonale nu apar semne de impregnare progesteronică (ci exclusiv estrogenică), iar progesteronul este nedozabil în sînge în primii doi ani după menarhă. Incidența ciclurilor neregulate scade progresiv după menarhă, de la 45% în anul în care a avut loc menarha, la 20% la 4 ani după ea, fiind încă în acest moment semnificativ mai mare decît la femeile adulte luate ca martor (mamele fetelor la care s-a făcut studiul), ceea ce arată că maturizarea completă a axului gonadostat-ovare este un proces îndelungat. Tot urmări ale ciclurilor anovulatorii, deci a hiperestrogeniei relative prin hipoluteinie din etapa postpubertară, sînt și frecvența crescută în această perioadă a dismenoreelor și a sîngerărilor uterine disfuncționale (Fig. 6) (8).

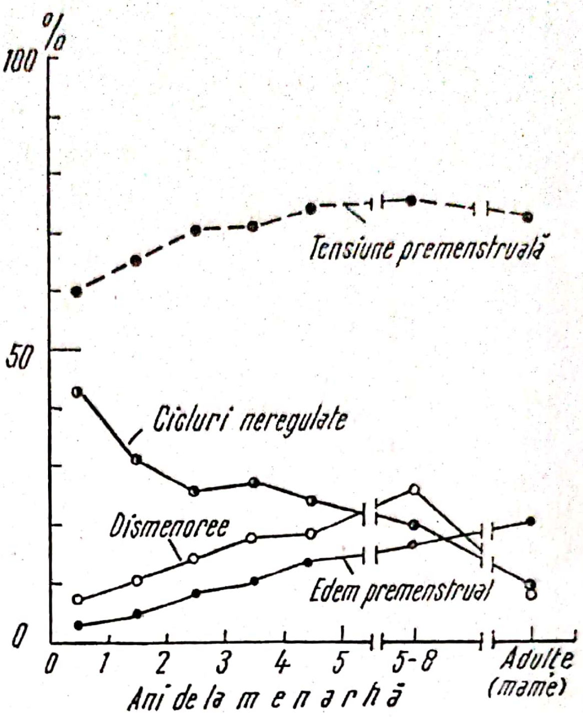


Fig. 6 — Evoluția unor caractere clinice ale ciclurilor sexuale după menarhă la fete, comparativ cu mamele lor (reprodusă după O. Widholm).

În perioada pubertară se produce și perfecționarea sexualizării psiho-afective a individului, astfel că la sfîrșitul acestei perioade femeia este matură pentru reproducere, nu numai sub raport morfologic și funcțional, dar și sub raport psihologic. Această perfecționare a sexului psihologic în perioada pubertară este astăzi atribuită de majoritatea cercetătorilor, nu atît atingerii maturității funcționale gonadice, cît coincidenței în societatea umană dintre perioada pubertară și perioada de acumulare maximă de cunoștințe generale asupra vieții și în special ale celor privind sexualitatea și reproducerea.

Pubertatea la băieți constituie o etapă de mari transformări, avînd drept urmare dezvoltarea și maturizarea somato-sexuală și psihică a individului care devine apt de a se reproduce. Aceste modificări profunde ale organismului se întind pe o perioadă de aproximativ 5 ani și se termină cînd este atinsă fertilitatea. Pubertatea apare cu 2 ani mai tîrziu la băieți decît la fete. Data apariției diferă mult cu rasa și este influențată, în afară de factorii ereditari, de numeroși alți factori din mediul extern (climă, alimentație, mod de viață etc.). S-au mai relatat de asemenea modificări ale unor trăsături caracteristice pubertății de-a lungul generațiilor. Actualmente pubertatea apare mai timpuriu, iar puseul de creștere este mai intens, tinerii fiind mai înalți decît cei din generațiile anterioare. Limitele de vîrstă ale pubertății normale se situează între 10 și 16 ani.

Principalele modificări tipice pubertății cuprind: puseul de creștere, maturarea osoasă, care duce la închiderea cartilajelor epifizare, și dezvoltarea caracterelor sexuale secundare. Dezvoltarea osoasă este mai strîns legată de pubertate decît de vîrsta cronologică sau creșterea corporală. Din acest motiv, debutul pubertății este anunțat de vîrsta cronologică în asociere cu vîrsta osoasă. Astfel, apariția în jurul vîrstei de 13 ani a primului os sesamoid al degetului mare al mîinii coincide cu începutul pubertății. Dacă vîrsta osoasă este cu 2 ani mai avansată față de cea cronologică, înseamnă că pubertatea va apărea cu doi ani mai devreme, adică la 11 ani. În acest fel, prin aprecierea vîrstei osoase se poate prevedea data apariției pubertății. Creșterea marcată și disproporționată în lungime a membrelor față de trunchi, cît și creșterea importantă a mîinilor și picioarelor, sînt manifestări tipice ale acestei perioade. Caracteristicile scheletale legate de sex se instalează paralel cu dezvoltarea musculaturii, contribuind la formarea morfotipului masculin. Creșterea de volum a testiculului este primul caracter sexual secundar apărut la pubertate. Dezvoltarea tubilor seminiferi progresează într-un ritm rapid, apar mitoze, numeroase spermatide și, în sfîrșit, spermatozoizii maturi. Apar de asemenea celulele Leydig cu aspect secretor. La scurt timp după dezvoltarea testiculelor apare părul pubian (pubarhă), concomitent cu creșterea dimensiunilor penisului și cu modificări ale pielii scrotului. Determinarea obiectivă a volumului testiculului, și mai puțin a diametrelor penisului, este foarte utilă pentru diagnosticul afecțiunilor pubertare și mai ales a hipogonadismului. Volumul testiculului depinde îndeosebi de dezvoltarea tubilor seminiferi și prea puțin de prezența celulelor Leydig. Volumul mic al gonadei sugerează existența insuficienței testiculare primitive sau a celei secundare deficitului de hormoni gonadotropi. Măsurători sistematice au indicat creșteri progresive ale volumului testicular în raport cu vîrsta și anume: de la 0,75—2 ml înainte de pubertate la 3—12 ml înainte de apariția părului pubian și atingerea valorilor maxime la 16—17 ani. Părul axilar și cel facial se dezvoltă mai tîrziu, iar îngroșarea vocii se produce într-o etapă ulterioară. Creșterea ușoară și dureroasă a sînilor (ginecomastia pubertară) nu este obligatorie, iar cînd apare în condiții normale are un caracter tranzitoriu. Ginecomastia capătă semnificație patologică numai în cazul persistenței țesutului fibroglandular, de cele mai multe ori abundent. Modificările pielii, activitatea glandelor sudoripare și sebacee, apariția acneei aparțin de asemenea caracterelor sexuale secundare.

Nivelul hormonilor gonadotropi și cel al steroizilor plasmatici, după cum s-a menționat anterior, sînt foarte scăzute înainte de pubertate, deși axul gonadostat-testicul este activ. Scurt timp înainte de dezvoltarea caracterelor sexuale secundare nivelul hormonal crește brusc, pentru a atinge la sfîrșitul pubertății valorile întîlnite la adultul normal. Profilul hormonal a putut fi precizat odată cu introducerea metodelor de dozare radioimunologică. S-a relatat astfel creşterea valorilor FSH şi LH serice de la 2—6 mU.I./ml înainte de pubertate, la 5—15 mU.I./ml la mijlocul pubertăţii pentru FSH şi la sfîrşitul pubertăţii pentru LH (3). Valorile FSH urinar corespund nivelului plasmatic, crescînd de la 0—4 U.I./24 ore, înainte de pubertate, la 5—15 U.I./24 de ore la pubertate. Valorile LH urinar cresc semnificativ, atingînd la sfîrşitul pubertăţii concentraţii de 20—40 U.I./24 de ore. Nivelul 17-CS urinari creşte foarte încet în perioada prepubertară, devenind important abia în timpul pubertăţii. La început nu există diferenţe legate de sex şi concentraţia 17-CS atinge valorile adultului la sfîrşitul pubertăţii, valorile medii la bărbat fiind ceva mai mari decît la femeie. Creşterea nivelului 17-CS la pubertate se datorează în special producţiei crescute de androgeni suprarenalieni şi a metaboliţilor lor. Acest fapt este susţinut de creşterea la ambele sexe a valorilor plasmatice de sulfat de DHEA, androsteron şi etiocolanolon (58). Nivelul testosteronului plasmatic la pubertate corespunde valorilor adultului normal, în timp ce estrogenii sînt prezenţi în cantităţi crescînde de la începutul pînă la sfîrşitul pubertăţii. La începutul dezvoltării părului pubian s-au găsit valori ale estronei plasmatice de 10,6 pg/ml, în perioada de dezvoltare completă a părului pubian de 31,5 pg/ml, iar valorile estradiolului au fost de 7,5 pg/ml şi, respectiv, de 20,7 pg/ml (41).

Contrar producţiei crescute de androgeni suprarenalieni din cursul pubertăţii, creşterea producţiei de cortizol şi aldosteron este treptată şi paralelă cu creşterea suprafeţei corporale. Aceasta reiese din studiul nivelului cortizolului plasmatic, care rămîne constant, şi din creşterea moderată a 17-OHCS şi a aldosteronului urinar.

Concentraţia plasmatică a GH este similară la pubertate cu concentraţia prepubertară a hormonului, dar după stimulare cu insulină şi arginină valorile somatotropinei hipofizare cresc semnificativ.

Numeroase experienţe pe animale au generat ipoteza că mecanismul hipotalamic care reglează secreţia de gonadotropine la animale prepubere este mai sensibil la efectul de *feedback* negativ al androgenilor circulanţi decît la adult. În consecinţă, nivelul scăzut al steroizilor sexuali în copilărie ar fi suficient pentru a suprima eliberarea de GnRH şi, deci, secreţia de FSH şi LH. În apropierea pubertăţii se constată scăderea progresivă a sensibilităţii receptorilor hipotalamici la steroizii sexuali, ceea ce duce la creşterea eliberării de GnRH, cu creşterea consecutivă a hormonilor gonadotropi hipofizari, urmată de creşterea producţiei de steroizi testiculari. Acest concept al scăderii sensibilităţii hipotalamusului la concentraţia plasmatică a steroizilor gonadici, socotit ca un moment critic al iniţierii pubertăţii, a fost aplicat şi la om. Conform acestei ipoteze, GnRH, gonadotropii şi steroizii sexuali sînt în interacţiune, la un nivel scăzut, pe un fond de sensibilitate crescută la mecanismul de *feedback* negativ. Iniţierea pubertăţii este asociată cu scăderea sensibilităţii receptorilor hipotalamici la *feedback*-ul negativ şi, în consecinţă, nivelul scăzut al steroizilor sexuali nu mai este capabil să frîneze secreţia de FSH şi LH. Acest fapt are drept urmare creşterea eliberării de GnRH, a secreţiei de FSH şi LH şi stimularea gonadelor, realizîndu-se în final mecanismele de reglare de tip adult (60). Modificările sensibilităţii hipotalamice constituie mai curînd un eveniment desfăşurat în timp decît unul acut. Creşterea nivelului hormonal pare să fie corelată cu atingerea unui nivel critic de maturare a sistemului nervos central şi de maturare somatică generală, corelată totodată şi cu vîrsta osoasă. Pare deci evident că modificarea predominantă care declanşează apariţia pubertăţii apare în hipotalamus. Aceasta nu înseamnă că hipotalamusul este un sistem independent, care răspunde numai unei comenzi genetice. Este neîndoielnic că la acest eveniment participă şi alţi factori, între care şi influenţele cerebrale extrahipotalamice, aparţinînd sistemului limbic şi poate şi pinealei, care modulează funcţia hipotalamică. Căile nervoase centrale mediază probabil unele influenţe din mediul exterior, care pot afecta începutul pubertăţii. Factorii interni influenţează de asemenea hipotalamusul, rolul important fiind deţinut de steroizii sexuali (a se vedea „Pubertatea precoce"). Perioada pubertară se continuă cu perioada postpubertară, de desăvîrşire a trăsăturilor somato-sexuale şi psihice. Băiatul este fertil şi maturizarea sexuală (dezvoltarea caracterelor sexuale secundare) este completă între 16 şi 20 de ani. În genere nu se poate stabili cu precizie momentul producerii spermatozoizilor maturi, căci, deşi poluţiile şi ejaculările apar devreme la începutul pubertăţii, spermatozoizii maturi nu se formează decît la cîtiva ani de la debutul pubertăţii. Ritmul rapid al creşterii în înălţime — caracteristic pubertăţii — scade treptat în etapa postpubertară. În condiţii normale, încetarea creşterii corespunde vîrstei osoase de 18—19 ani.

Fiziopatologia dezvoltării sexuale

Sexualizarea normală presupune, aşa cum s-a demonstrat anterior, pe lîngă un determinism genetic exact, numeroşi alţi factori care intervin de la fecundaţie (amfimixia pronucleilor mascul şi femel) pînă la dezvoltarea completă a funcţiilor reproductive, tîrziu după pubertate. Întinderea acestor procese pe o perioadă foarte mare de timp şi multitudinea factorilor potenţial perturbatori explică numeroasele posibilităţi de interferenţă în sexualizarea normală, numeroasele forme aparent identice, dar determinate de mecanisme patogenice diferite, precum şi constatarea că adeseori factori nosologici asemănători determină forme clinice diferite, în funcţie de momentul intervenţiei în sexualizare. Din aceste motive rezultă dificultăţile realizării unei clasificări omogene a tuturor tulburărilor dezvoltării sexuale (50). În continuare vor fi prezentate, la bărbat şi femeie, ageneziile şi disgeneziile gonadice, hermafroditismul adevărat şi pseudohermafroditismele şi, în sfîrşit, pubertatea, pseudopubertatea precoce şi pubertatea întîrziată.

Agenezia gonadică la femeie

Agenezia gonadică la femeie este determinată probabil de agresiuni virale sau metabolice precoce în procesul de diferenţiere a ovarului din gonada primordială, la embrionul cu cariotip normal 46XX. Deoarece prezenţa ovarului nu este necesară pentru sexualizarea feminină a primordiilor căilor genitale interne şi externe, acestea se dezvoltă normal şi, de aceea, la naştere fenotipul este feminin. Sindromul devine manifest numai la vîrsta pubertăţii, prin amenoree primară în cadrul unui hipogonadism hipergonadotrop.

Agenezia gonadică la bărbat

Agenezia gonadică la bărbat este o afecţiune foarte rară, care constă din absenţa gonadelor la un individ cu cariotip 46XY (54). Secundar absenţei secreţiilor testiculare în viaţa intrauterină, organele genitale interne, derivate din canalele Wolff, nu se dezvoltă, în timp ce acelea de tip feminin, diferenţiate din canalele Müller, se dezvoltă spontan către organe genitale interne de tip feminin. De asemenea, primordiile organelor genitale externe evoluează spontan către tipul feminin, ceea ce face ca încă de la naştere cazul să fie încadrat între pseudohermafroditisme. La pubertate, morfotipul este de tip feminin, cu infantilism genital foarte marcat.

Disgeneziile gonadice la femeie

Disgeneziile gonadice la femeie sînt reprezentate de sindromul Turner şi variantele sale.

Sindromul Turner complet este caracterizat prin statură diminuată, dismorfii grave, gonade rudimentare, fibroase, infantilism genital şi variate malformaţii viscerale. Statura redusă apare încă din timpul vieţii intrauterine, astfel încît mediile greutăţii şi lungimii la naştere sînt mai reduse faţă de mediile generale. Hipotrofia staturală nu este determinată de scăderea GH, deoarece responsivitatea prin GH imunoreactiv după hipoglicemia insulinindusă este normală, în schimb, administrarea de GH exogen nu accelerează decît puţin creşterea.

Dismorfia este determinată de numeroase malformaţii externe: micrognaţie, boltă palatină ogivală, pliuri epicantice, pavilioane auriculare jos inserate, mari şi deformate, gît gros şi scurt, cu sau fără *pterigium*, linie de inserţie a părului la ceafă mult coborîtă, torace lăţit („în scut"), anomalii ale coloanei vertebrale, ale oaselor carpului (semnul Kosowicz = închiderea unghiului carpian la 120°, cu ascensiunea osului semilunar), scurtarea metarcarpianului al IV-lea, *cubitus valgus*, nevi pigmentari cutanaţi multipli, limfedem al membrelor, prezent încă de la naştere, însoţit uneori de revărsate lichidiene pleurale, peritoneale şi/sau pericardice, determinate tot de tulburarea circulaţiei limfatice. Dintre malformaţiile viscerale fac parte cele cardio-vasculare (coarctaţia de aortă, stenoza aortică etc.), renale şi ale căilor urinare superioare (rotaţie renală, rinichi în potcoavă, bazinet şi ureter dublu etc., care pot duce la obstrucţie şi hidronefroză). Dezvoltarea mintală nu este afectată decît în mică măsură în formele tipice de sindrom Turner, prin scăderea capacităţii cognitive.

Gonadele sînt rudimentare şi fibroase în forma tipică, cu foliculi primordiali absenţi sau în număr foarte mic. Absenţa secreţiei ovariene de estradiol încadrează sindromul printre hipogonadismele periferice cu gonadotropine crescute şi face ca organele genitale interne şi externe, deşi prezente şi de tip feminin, să rămînă infantile. Administrarea de estrogeni determină dezvoltarea normală a organelor genitale, apariţia caracterelor sexuale secundare feminine, scăderea la normal a gonadotropinelor sanguine şi urinare şi chiar apariţia ciclurilor menstruale, bineînţeles anovulatorii în cazul administrării ciclice. Lipsa estrogenilor explică apariţia osteoporozelor la vîrsta adultă, echivalente ca patogenie cu osteoporozele din menopauză şi care pot determina afectări scheletice secundare (cifoză, cifoscolioză etc.) (21, 26).

Forma tipică a sindromului Turner, descrisă anterior, este determinată de monosomia cromozomului X cu cariotip 45X, deci cu corpusculi Barr absenţi din celulele somatice în interfază (a se vedea „Sexul genetic"), şi constituie aproximativ 80% din disgeneziile gonadice la femeie. Cariotipul 45X la om apare secundar nondisjuncţiei cromozomului X, sau pierderii unui cromozom X în cursul meiozei sau mitozei postreducţionale din cadrul gametogenezei (ovogeneză sau spermatogeneză) sau după fecundaţie, înainte de prima diviziune a oului. Eroarea de diviziune mitotică a oului este argumentată de lipsa corelaţiei între incidenţa sindromului şi vîrsta maternă, de prevalenţa mozaicismelor cromozomilor sexuali, de frecvenţa crescută a gemelarităţii în familiile cu un individ XO şi de coexistenţa la perechile de gemeni monozigoţi a unui individ 46XY cu un individ 45X (26) (38).

Incidenţa cariotipului 45X este apreciată la 0,8% din totalul zigoţilor, fiind cea mai frecventă anomalie cromozomială la om. Mai puţin de 3% din aceste ouă supravieţuiesc pînă la termen, astfel încît, în timp ce printre avorturile spontane incidenţa produşilor de concepţie cu cariotip 45X este de 5%, la nou-născuţii vii, cu fenotip feminin, incidenţa celor cu cromatină nucleară absentă pe frotiurile bucale este de numai 0,37‰ (26).

În afara formei tipice există numeroase disgenezii gonadice determinate prin pierderea în grad variabil a materialului genetic de pe cromozomul X şi/sau prin mozaicisme cu cromozomi X alteraţi structural. Aceste perturbări genetice variate fac ca multitudinea disgeneziilor gonadice să alcătuiască un lanţ continuu de la sindromul Turner tipic pînă la femeia genotipic (şi fenotipic) normală, cu cariotip 46XX, şi ca expresia simptomelor clinice ale disgeneziilor gonadice să fie foarte diferită. S-au descris astfel numeroase forme de disgenezii gonadice prin alterări numerice şi structurale ale cromozomului X apărute singure (XXqi, XXpi, XXq-, XXp-, XXr) sau în cadrul unor mozaicisme (45X/46XX; 45X/46XX/47XXX; 45X/47XXX; 45X/46XXqi; 45X/46XXp-; 45X/46XXqi-; 45X/46XXr etc.) În sfîrşit, au fost descrise cazuri de disgenezii gonadice la paciente cu cromozomi X anormali, prin translocarea de material genetic, între un cromozom X şi un autosom, cu cromozomi X giganţi apăruţi prin fuziunea a doi cromozomi X anormali sau cu mozaicisme ce includ linii celulare cu cariotipurile descrise anterior.

La indivizii afectaţi, testul Barr este pozitiv sau negativ, în funcţie de existenţa şi mărimea populaţiei celulare care are doi cromozomi X în cariotip. În cadrul fenotipului feminin, semnele şi simptomele sindromului Turner, în cazul mozaicismelor cu alterări numerice, sînt dependente de mărimea populaţiei celulare cu cariotip 45X, iar în cazul alterărilor structurale sau mozaicismelor cu astfel de alterări ele sînt dependente de tipul alterării structurale, aşa cum rezultă din tabelul II. Pierderea de material genetic de pe braţul scurt al cromozomului X determină statura redusă şi alte stigmate ale sindromului Turner, în timp ce pierderea de material genetic de pe braţul lung determină amenoree, gonade fibroase rudimentare, fără statură diminuată şi fără alte malformaţii; deci lipsa de dezvoltare a gonadelor apare atît în pierderile de material de pe braţul scurt, cît şi în pierderile de material de pe braţul lung (62, 48). Prezenţa ovarelor cu foliculi primordiali şi oarecare funcţionalitate, care în unele cazuri poate duce la pubertate (adeseori întîrziată), cicluri menstruale ovulatorii, urmate rareori de sarcină şi cel mai adesea cu menopauză precoce, este determinată de mozaicisme în care coexistă linii celulare cu doi cromozomi X (a se vedea „Sexul genetic").

Afectarea mintală este dependentă de mărimea populaţiilor celulare cu mai mult de doi cromozomi X în cariotip şi de numărul acestor cromozomi X suplimentari.

TABELUL II

CORELAȚIA DINTRE ANOMALIILE NUMERICE ȘI STRUCTURALE ALE CROMOZOMILOR X ȘI CARACTERISTICILE PRINCIPALE ALE SINDROMULUI TURNER
(MODIFICAT DUPĂ GRUMBACH ȘI DUPĂ GORDON)

Modificarea cromozomială	Cariotip	Fenotip	Statură diminuată	Infantilism sexual	Anomalii somatice
absentă	46XX	feminin	N	absent	absente
monosomie	45XO	feminin	+	+	+
deleție braț scurt	XXp-	feminin	+	+ sau ±	+
deleție braț lung	XXq-	feminin	—	+	— sau ±
cromozom X inelar	XXr	feminin	—	— sau +	+ sau —

Legendă: N = normal; + = prezent; — = absent

Uneori, în cadrul unor mozaicisme, cariotipul unor linii celulare include prezența unui cromozom Y normal (45X/45XY; 45X/48XXXY etc.) sau anormal. Aceste mozaicisme delimitează *disgeneziile gonadice mixte*, care, în funcție de gradul de expresie în fenotip a genelor de pe cromozomul Y, constituie un lanț continuu între disgenezia gonadică tipică (sindromul Turner), pseudohermafrodismul masculin cu disgenezie gonadică și bărbatul normal. Prezența cromozomului Y în cariotip determină organizarea mai mult sau mai puțin completă a gonadei nediferențiate către direcția testiculară și o tendință mai mare de malignizare a acestor testicule disgenetice (disgerminoame, teratoame, gonadoblastoame). Tot prezența țesutului testicular secretant în gonadele disgenetice determină și hipertrofia clitoridiană din unele cazuri de disgenezii gonadice cu fenotip feminin (30).

Disgeneziile gonadice la bărbat

Disgeneziile gonadice la bărbat, prezente la pacienții cu cromatină sexuală negativă, nu determină anomalii genitale atît de severe încît să pună la îndoială sexul individului. În genere în disgeneziile gonadice testiculele sînt hipoplazice și rareori există ambiguitate a organelor genitale externe. Din acest grup de anomalii cromozomiale vor fi prezentate în continuare sindromul Klinefelter, bărbații XX și sindromul Turner masculin.

Sindromul Klinefelter, denumit și disgenezia tubilor seminiferi, reprezintă una din cele mai frecvente disgenezii gonadice. Sindromul a fost descris la bolnavi cu aspermie, testicule mici și gonadotropi urinari crescuți (39). Etiopatogenia sa a fost clarificată doar odată cu descoperirea la acești bolnavi a cromozomului X supranumerar (31). Avînd o frecvență surprinzător de mare, pînă la 1:400 nou-născuți, sindromul Klinefelter se caracterizează clinic prin hipertrofie staturală (mai ales în perioada pubertară), aspect eunucoid (inconstant), semne clinice de hipoandrogenism, disociere peno-orhitică — penis normal dezvoltat, testicule atrofice — și ginecomastie (inconstant). Examenul histologic testicular arată hialinizarea și atrofia tubilor seminiferi, cu pierderea elementelor germinale și hiperplazia celulelor Leydig. Tabloul hormonal se caracterizează prin valori scăzute ale testosteronului plasmatic și valori serice și urinare crescute ale FSH și LH (29). Deficitul intelectual este prezent în grade diferite (56), la fel ca și tulburările de comportament (13). Cariotipul este XXY, dar s-au descris numeroase variante ca XXXY (12), XXXXY (16), XXYY (52), sau mozaicuri diverse, cărora le corespund tablouri clinice diferite. Tulburările psihice și deficitul mintal sînt mai severe la cei cu cariotip cu mai mult de doi gonosomi X sau la cei cu doi sau mai mulți gonosomi Y (16). Originea configurației gonosomiale de tipul XXY este atribuită tulburărilor apărute la mamă în timpul primei reduceri meiotice și se datorează nondisjuncției cromozomilor sexuali. În consecință, ovulul conține doi gonosomi X în loc de numărul normal haploid de cromozomi sexuali.

Bărbații XX reprezintă o disgenezie gonadică caracterizată prin fenotip masculin, testicule mici, asociate cu ginecomastie, caractere sexuale secundare moderat dezvoltate și cariotip de tipul XX (14, 44). Producția de gonadotropi este crescută, iar cea de testosteron scăzută. Aspectul histologic al testiculului este asemănător celui din sindromul Klinefelter. Patogenia sindromului nu are încă o explicație. Se presupune existența inițială a unui mozaic XX/XY, cu dispariția ulterioară a liniei care conține cromozomul Y, sau posibilitatea unui schimb parțial între cromozomul X și Y în timpul meiozei, ceea ce ar face ca gonosomul X să capete proprietățile gonosomului Y (X^y); ultima ipoteză ar explica prezența testiculului în absența cromozomului Y, factor determinant al masculinității.

Sindromul Turner masculin este o entitate mult mai rară decît sindromul Klinefelter și este mai bine studiat la copil decît la adult. Mai rar la băieți decît la fete, sindromul este caracterizat prin hipogonadism anatomic și funcțional, asociat cu malformații corporale, la indivizi cu fenotip și genotip masculin. S-au descris ca trăsături constante hipotrofia staturală, hipotrofia genitală, criptorhidia și cariotipul XY, uneori mozaic XO/XY (15, 28). Între caracteristicile sindromului cităm: strabism, implantație externă a mamelonului, cubitus și *genu valgum*, *pterigium colli*, cardiopatii congenitale, deformări ale scheletului (micrognatism etc). Sindromul are o origine genetică. Se discută existența în astfel de cazuri a anomaliilor autosomale sau a sediului posibil al anomaliilor în gonosomi.

Hermafroditismul adevărat

Hermafroditismul adevărat implică prezența de țesut ovarian și testicular, fie combinat într-un ovotestis, fie separat, ovar de-o parte (mai frecvent în stînga) și testicul de partea opusă. În consecință, hermafroditismul adevărat poate fi: *lateral* — testicul, de obicei necoborît sau coborît incomplet, de-o parte și ovar, de partea opusă; *bilateral* — ovotestis în ambele părți; *unilateral* — ovotestis de-o parte și testicul sau ovar de partea opusă. Prezența la același individ de țesut ovarian și testicular este determinată genetic în 50% din cazuri de un cariotip XX, rareori de un cariotip XY, iar în restul cazurilor de mozaicisme sau himerisme gonosomale. Cariotipul XX poate determina hermafroditism adevărat prin translocarea genelor determinante masculine de pe cromozomul Y pe un cromozom X, în profaza primei diviziuni reducționale din cursul spermatogenezei la tată, cînd cromozomii X și Y se așază unul în continuarea celuilalt. Rezultă astfel un cromozom X^Y purtător de gene determinante masculine, care, conținut în spermatozoidul fecundant, determină la ou un cariotip XX^Y, a cărui expresie poate fi diferită, după cum într-un stadiu precoce al evoluției oului unul sau altul din cei doi cromozomi devine heteropicnotic (deci inactiv) în celulele care dau naștere gonadei primordiale; dacă devine heteropicnotic cromozomul X normal, gonada primordială se va diferenția către testicul, în timp ce dacă devine heteropicnotic cromozomul X^Y, gonada primordială se va diferenția către ovar, iar în frotiurile bucale va fi prezentă cromatina nucleară.

Cariotipul XY poate fi prezent în rare cazuri de hermafroditism adevărat, prin excluderea liniei celulare XX din cadrul unui mozaic XX/XY, după ce aceasta a determinat diferenţierea uneia dintre gonade sau doar a unei părţi dintr-o gonadă primordială către ovar.

Mozaicismele sau himerismele gonosomale determinante ale hermafroditismului adevărat pot apărea prin:

— dubla fecundare a unui ovul binucleat sau a unui ovul normal şi a globulului său polar, ducînd la himerism XX/XY;

— pierderea unui cromozom Y dintr-o diviziune precoce a unui ou XXY, ducînd la mozaic 46XX/47XXY;

— nondisjuncţia mitotică la diviziunea unui ou XXY, ducînd la mozaicuri 46XX/48XXYY şi 46XX/47XXY /49XXXYY.

Sexul cromatinian în aceste cazuri de hermafroditism adevărat prin himerisme şi mozaicisme este dependent de numărul de cromozomi X în cariotipul liniei celulare investigate (mucoasă bucală, leucocite circulante), fiind pozitiv la 70% din cazurile de hermafroditism adevărat.

Dezvoltarea ţesutului gonadic este variabilă, în general cel ovarian ajungînd într-un stadiu mai avansat decît cel testicular. Astfel se explică de ce în unele cazuri de hermafroditism adevărat apar cicluri menstruale (sîngerarea se exteriorizează ca hematurie periodică prin orificiul unic al sinusului uro-genital), chiar ovulatorii în cazurile cu frotiuri bucale cromatinpozitive, în timp ce spermatogeneza este foarte rară, iar funcţia andropoietică testiculară este diminuată. Testiculul este adeseori necoborît sau coborît incomplet. În funcţie de gradul de dezvoltare a ţesutului gonadic, căile genitale interne şi organele genitale externe sînt ambigue şi cu dezvoltare variată: hemiuterul şi o trompă se dezvoltă de partea ţesutului ovarian, dar sînt inhibate (de către MIF) de partea unde predomină ţesutul testicular, penisul este bine dezvoltat, dar cu hipospadias, variabil de la tipul perineal pînă la cel penian, cu fuziune incompletă a pliurilor labio-scrotale.

Pseudohermafroditismul feminin

Pseudohermafroditismul feminin cuprinde indivizi cu cariotip 46XX, ovare normale şi organe genitale interne normale de tip feminin, dar la care primordiile organelor genitale externe au evoluat către tipul masculin în cursul vieţii embrionare şi care din aceste motive pun probleme de declarare a sexului la naştere, necesitînd pentru precizare determinarea sexului nuclear (cel mai frecvent pe frotiuri de mucoasă bucală). Diferenţierea primordiilor organelor genitale externe către tipul masculin este determinată, în aceste cazuri, de prezenţa androgenilor în circulaţia fetală în săptămînile 8—12 de gestaţie, prezenţă care nu afectează dezvoltarea spontană a ductelor mülleriene în organe genitale interne feminine. În această perioadă, sub stimul androgenic se produc fuziunea pliurilor labio-scrotale şi apariţia rugozităţii lor, care le conferă aspectul de scrot, creşterea tuberculului genital, care ia aspect de falus, cu dezvoltarea uretrei pe faţa sa ventrală, care merge pînă la includerea în corpul penian. Vaginul, prezent sub labiile fuzionate, se deschide în sinusul urogenital pînă în momentul cînd uretra începe să se alungească pe faţa ventrală a penisului, moment cînd vaginul devine un canal vagino-uretral iar sinusul urogenital se obliterează (22). Evoluţia enunţată anterior a primordiilor organelor genitale externe este fiziologică pentru embrionii şi feţii de sex masculin, dar la cei cu sex genetic, gonadic şi gonoforic feminin, gradul acestei evoluţii depinde de momentul precis cînd începe să acţioneze stimulul androgenic şi de amploarea acestuia: cu cît acţionează mai devreme şi este mai puternic, cu atît organele genitale externe ambigue se apropie mai mult de tipul masculin; în schimb, dacă acţionează mai tîrziu şi/sau este slab, singura modificare este hipertrofia clitoridiană (63).

Cauzele excesului de androgeni circulanţi între 8 şi 12 săptămîni de viaţă intrauterină, care pot determina la feţii feminini pseudohermafroditism feminin prin virilizarea organelor genitale externe, sînt hiperplaziile congenitale ale CSR, tumorile materne androgenosecretante sau aportul exogen de androgeni la mamă, în această perioadă de gestaţie.

Hiperplaziile congenitale ale CSR, numite şi sindroame adrenogenitale, constituie cauza a peste 50% din pseudohermafroditismele feminine şi sînt caracterizate prin tulburări ale sintezei sterolice CSR (Fig. 22) datorate unor defecte enzimatice congenitale, cu transmisie autosomal recesivă; ele apar deci la indivizii homozigoţi pentru gena alterată, starea de purtător heterozigot neputînd fi pusă pînă astăzi în evidenţă prin modificări clinice sau biochimice. Dintre copiii purtătorilor fără manifestări clinice, 1:4 prezintă riscul de a prezenta anomalia. Alterarea sintezei sterolilor în CSR determină, în cazul blocajului enzimatic complet, pe de o parte hipersecreţia de hormoni tropi pentru această glandă (ACTH şi/sau renină-angiotensină), cu hiperplazie morfologică consecutivă, şi, pe de alta apariţia în sînge şi urină de produşi hormonali colaterali în cantităţi crescute. Excesul de androgeni în circulaţie produce virilizarea organelor genitale externe la fătul de sex feminin, iar excesul altor produşi colaterali (DOC) determină hipertensiune, retenţie hidrică etc. Eliminările urinare ale acestor produşi permit diagnosticul defectelor enzimatice foarte precoce după naştere. Blocajele enzimatice incomplete pot determina forme de sindroame adrenogenitale cu revelare tardivă în copilărie, pubertar determinînd pseudopubertate precoce sau chiar postpubertar (a se vedea „Fiziopatologia ovulaţiei") (1).

Defectele enzimatice descrise în sinteza CSR a hormonilor sterolici sînt următoarele: defectul 20-hidroxilazei, defectul 3β-hidroxisteroiddehidrogenazei, defectul 17α-hidroxilazei, defectul 21-hidroxilazei, defectul 11β-hidroxilazei şi defectul 18-hidroxisteroiddehidrogenazei; ultima tulburare afectează numai sinteza aldosteronului, fără să determine pseudohermafroditism (Fig. 22).

Defectul de 20-hidroxilază nu permite sinteza Δ_5-pregnenolonului din colesterol şi de aceea toţi hormonii sterolici sînt diminuaţi, în schimb ACTH este mult crescut, explicînd hiperplazia foarte marcată a CSR. Supravieţuirea după naştere este foarte redusă. La feţii cu cariotip XX, defectul enzimatic nu afectează evoluţia spontană a primordiilor organelor genitale externe către tipul feminin rudimentar, în timp ce la cei cu cariotip XY, datorită lipsei androgenilor, determină pseudohermafroditism masculin.

Defectul de 3β-hidroxisteroiddehidrogenază alterează sinteza steroizilor CSR şi gonadici prin blocarea reacţiei de transformare a sterolilor Δ_5-hidroxi — în steroli Δ_4-ceto, ceea ce are ca urmare deficienţa sintezei de cortizol şi aldosteron şi excesul de DHEA, care determină virilizarea parţială a organelor genitale externe la feţii cu cariotip XX.

Defectul de 17α-hidroxilază alterează transformarea Δ_5-pregnenolonului şi a progesteronului în produşii lor 17α-hidroxilaţi, care sînt precursori ai sintezei de steroli sexuali şi de cortizol, fără să afecteze direct secreţia de mineralocorticoizi. De aceea, la feţii feminini cu acest defect enzimatic tulburările secundare lipsei estrogenilor (şi în mai mică măsură a androgenilor) apar numai la pubertate şi se manifestă prin infantilism sexual şi absenţa caracterelor sexuale secundare.

Sub acţiunea nivelurilor crescute de ACTH se secretă în exces 17-deoxicorticosteroizi, DOC şi corticosteron, care determină retenţie de sodiu cu hipertensiune arterială consecutivă, pierdere de potasiu cu alcaloză hipokaliemică şi deprimarea secreţiei de aldosteron (a se vedea „Fiziopatologia ovulaţiei").

Defectul de 21-hidroxilază, în forma completă sau incompletă, este cauza a 90% dintre sindroamele adrenogenitale şi determină alterarea sintezei de cortizol şi de aldosteron, care duce la hipersecreţia de ACTH, prin mecanismul de *feedback* negativ, cu hiperplazie consecutivă a CSR şi hiperproducţie de 17α-hidroxiprogesteron, care se elimină în urină ca pregnantriol, şi de DHEA, care determină creşterea excreţiei urinare de 17-CS. DHEA produce la fătul de sex feminin evoluţia primordiilor organelor genitale externe către tipul masculin, cu hipertrofie clitoridiană, fuzionarea pliurilor labio-scrotale şi hiperpigmentarea lor, datorită hipersecreţiei de β-MSH. În formele medii, datorită creşterii somatice rapide, dezvoltării musculaturii, apariţiei precoce a pilozităţii axilare şi pubiene (de tip masculin), acneei şi scăderii timbrului vocii, fetiţele cu defect de 21-hidroxilază dezvoltă pseudopubertate precoce heterosexuală: ciclurile menstruale nu apar, sînii rămîn hipoplazici şi apare hirsutism, bineînţeles dacă nu s-a aplicat precoce tratamentul cu glucocorticoizi. În formele severe, prin inhibarea secreţiei de aldosteron, apare un sindrom de pierdere de sare cu deshidratare extracelulară hipotonă (şi hiperhidratare celulară consecutivă), care mimează criza acută addisoniană şi poate determina moartea pacientei.

Defectul de 11β-hidroxilază determină afectarea sintezei de gluco- şi mineralocorticoizi, consecutiv căreia există hipersecreţie de ACTH şi β-MSH, acumulare de DOC, care explică hipertensiunea arterială, şi de DHEA, care explică virilizarea şi eliminările urinare crescute de 17-CS şi 17-OHCS. Sub acţiunea excesului de DHEA se produce, la fătul de sex feminin, virilizarea organelor genitale externe (pseudohermafroditism feminin), iar la fetiţă — pseudopubertate precoce heterosexuală.

Tumorile materne androgenosecretante, cu sediu ovarian sau CSR, determină foarte rar virilizarea organelor genitale externe la feţii de sex feminin, deoarece la femeile care prezintă aceste tumori fertilitatea este diminuată (a se vedea „Fiziopatologia ovulaţiei"). Virilizarea în aceste cazuri nu este progresivă după naştere şi eliminările urinare de 17-CS şi/sau pregnantriol nu sînt crescute.

Ingestia de androgeni sau progestageni în săptămînile 8—12 de gestaţie poate determina virilizarea organelor genitale externe la fătul de sex feminin. Unii progestageni, din pilulele contraceptive sau din preparatele cu efect antiabortiv, sînt derivaţi chimici ai testosteronului (etisteronul=17α-etiniltestosteron, metiltestosteronul, acetatul de noretisteron) au efect androgenic, trec transplacentar la făt şi determină virilizarea în 20% din cazuri (22). Ca şi în cazul anterior, această virilizare nu este progresivă după naştere.

Pseudohermafroditismul masculin

Pseudohermafroditismul masculin este prezent la indivizii cu dezvoltare genitală feminină sau intersexuală, avînd testicule normale şi cariotip XY. Sub această denumire sînt incluse mai multe variante, dintre care le vom menţiona pe cele mai cunoscute.

Testiculul feminizant este forma cea mai completă de pseudohermafroditism masculin. Frecvenţa sa este de 1 : 20 000 pînă la 1 : 60 000 nou-născuţi (68). Sindromul se caracterizează prin genotip masculin (XY) și fenotip feminin, cu dezvoltare normală a sînilor la pubertate, absența părului pubian și axilar, organe genitale feminine și testicule situate în canalul inghinal, mai rar în abdomen (51, 61). Nu există uter, trompe și nici derivate wolffiene (epididim, canal deferent, vezicule seminale), vaginul are terminație oarbă sau este absent, clitorisul este adesea hipertrofiat. Diagnosticul este stabilit tîrziu, după pubertate, datorită „amenoreei și sterilității“ pacientei. Histologic, testiculul este bine diferențiat și destul de asemănător cu testiculul criptorhid. Conținutul tubilor este caracterizat prin prezența celulelor Sertoli normale, imature sau nediferențiate, iar celulele interstițiale Leydig pot fi nediferențiate, normale sau hiperplazice. Există numeroase variante histologice ale testiculului, dar trebuie reținută absența celulelor germinale. În genere producția de estrogeni de către testicul se traduce prin valori serice corespunzătoare nivelului găsit la femeia normală, testosteronul seric are valorile asemănătoare celor ale bărbatului normal, iar gonadotropii serici și urinari au valori ușor crescute. În patogenia sindromului s-a sugerat rezistența țesuturilor periferice la hormonii androgeni secretați în concentrații normale. Această rezistență la testosteron ar data din viața fetală și s-ar explica prin lipsa reducerii testosteronului în 5α-DHT la nivelul organelor țintă, datorită deficitului enzimei 5α-reductază (47). După alți autori (5), deși testosteronul este redus în DHT, acesta nu ar fi captat și nici transportat din citoplasmă la nuclei pentru a fi legat de cromatina nucleară. Aceste ipoteze sînt susținute de faptul că administrarea de androgeni exogeni nu are efect virilizant.

Afecțiunea este ereditară, transmisă de femei sănătoase, dar fără pilozitate axilară, și cuprinde jumătate din feții masculini (53). Două ipoteze sînt formulate privitor la patogenia sindromului: o ipoteză este aceea a eredității recesive, legată de sex, gena răspunzătoare fiind purtată de cromozomul X; cealaltă ipoteză susține că transmisia este asigurată de o genă autosomal dominantă care controlează sexul (23, 55).

Sindromul Reifenstein este o afecțiune ereditară, caracterizată prin fenotip masculin, hipospadias, fuziune incompletă a pliurilor labio-scrotale, ginecomastie și hipogonadism, cu atrofia tubilor seminiferi, care devine evidentă la pubertate, și cariotip 46XY (10). Nivelul testosteronului seric este scăzut datorită probabil defectului de conversiune a Δ_4-androstendionului în testosteron, prin deficit enzimatic de 17α-hidroxisteroiddehidrogenază. De aceea, după unii autori (65), sindromul poate aparține erorilor înăscute ale biosintezei testosteronului. Tabloul hormonal este puțin caracteristic. Incidența familială a sindromului a fost semnalată de unii autori, iar originea ereditară este certă. Genetic, afecțiunea se comportă ca o tară legată de cromozomul X sau ca o tară dominantă autosomală, limitată la sexul masculin.

Hipospadiasul ereditar vulviform perineal, denumit și hipospadias pseudovaginal perineoscrotal, a fost descris la indivizi cu fenotip masculin, organe genitale externe intersexuate, fără uter și trompe, avînd o pubertate masculină normală. Există numeroase variante, de la aparența feminină a organelor genitale externe, cu clitoris hipertrofic și testicule abdominale, pînă la aspectul masculin al organelor genitale externe, cu hipospadias perineal și testicule scrotale sau abdominale (criptorhidie). Transmisia afecțiunii este autosomal recesivă.

Hiperplazia congenitală CSR se însoțește de anomalii genitale datorate tulburărilor în sinteza testosteronului și a hormonilor androgeni, ca urmare a unor defecte enzimatice congenitale, localizate la nivelul testiculului sau suprarenalelor (42). S-a descris astfel deficitul enzimei 20 α-hidroxilază în *hiperplazia lipoidă suprarenaliană*, ceea ce are drept urmare lipsa de conversiune a colesterolului în Δ_5-pregnenolon. Nou-născutul are manifestări clinice de insuficiență suprarenaliană și organe genitale externe feminine sau intersexuate. În *sindromul adrenogenital congenital* cu defect de 3β-hidroxisteroiddehidrogenază nu se mai sintetizează glucocorticoizi și nici testosteron, în schimb există o producție crescută de DHEA. Afecțiunile suprarenaliene cu deficit de 17-hidroxilază au drept consecință blocarea sintezei cortizolului, a testosteronului și a altor steroizi androgeni. În cazul deficitului de 17-desmolază este afectată în mod deosebit biosinteza de testosteron (70) iar deficitul de 17-reductază împiedică conversiunea androstendionului în testosteron. Toate aceste defecte enzimatice se traduc prin prezența organelor genitale externe de tip intersexuat, la indivizi cu fenotip masculin.

Disgenezia gonadală pură, denumită uneori și sindromul Swyer, a fost descrisă la indivizi cu organe genitale externe și interne de tip feminin și cu gonade rudimentare nefuncționale, constînd din stromă fibroasă, în care se pot găsi tubi seminiferi rudimentari sau foliculi. Cariotipul este XX sau XY (64). În forma cu cariotip XY s-a semnalat incidența familială a afecțiunii, transmiterea fiind făcută prin mame sănătoase. Mai rar s-a găsit deleția brațului lung al cromozomului Y (36). Absența diferențierii genitale masculine în forma XY se explică prin absența la acești bolnavi a testiculului fetal.

Disgenezia gonadală mixtă asimetrică este un sindrom descris la indivizi cu fenotip masculin, cu organe genitale externe intersexuate, avînd un testicul de o parte și o gonadă rudimentară de cealaltă parte, uneori asociindu-se nanismul și malformații somatice, ca în sindromul Turner. Sindromul este determinat de prezența mozaicului cromozomial XO/XY, care apare probabil prin pierderea unui cromozom Y în timpul mitozelor care urmează fertilizării ovulului. În unele cazuri s-a mai semnalat și mozaicul XX/XY.

Pubertatea precoce la fete

Pubertatea precoce la fete este definită prin apariția modificărilor caracteristice perioadei pubertare înainte de 8 ani, pentru vîrful de creștere staturală, telarhă, adrenarhă și pubarhă, și înainte de 10 ani, pentru menarhă. Apariția precoce a accelerării creșterii osoase prepubertare face ca tranzitoriu aceste fete să aibă o înălțime mai mare decît fetele normale, de aceeași vîrstă, pentru ca ulterior, prin închiderea precoce a cartilajelor diafizo-epifizare, și deci prin avansul vîrstei osoase comparativ cu cea cronologică, înălțimea să rămînă mai mică față de media populației feminine. De obicei, secvența de apariție a modificărilor pubertare este cea normală, dar uneori apariția menarhei poate să fie primul simptom. Pubertatea precoce adevărată trebuie deosebită, sub raport patogenic, atît de pseudopubertatea precoce (a se vedea mai departe), cît și de apariția precoce, izolată, a unor caractere sexuale, cum este adrenarha și/sau pubarha prematură sau telarha prematură. Aceste din urmă aspecte sînt atribuite unei creșteri a sensibilității organelor-țintă respective la steroizii circulanți, deși apariția lor la fete la care există o incidență crescută a anomaliilor sistemului nervos central, inclusiv deficiențe mintale, indică posibilitatea unor dereglări centrale.

Pubertatea precoce adevărată implică activarea precoce a ambelor tipuri de mecanisme de *feedback* ovare-gonadostat: a celui negativ, care determină ciclurile menstruale și a celui pozitiv, care declanşează ovulaţia. Ca urmare se atinge mai precoce capacitatea reproductivă sub raport morfofuncţional, deşi sub raport psihologic, în aceste cazuri apar numeroase probleme emoţionale şi sociale, determinate de deosebirile faţă de ceilalţi copii de aceeaşi vîrstă şi de maturitatea emoţională insuficientă, comparativ cu dezvoltarea sexuală.

Pubertatea precoce adevărată este de două ori mai frecventă la fete decît la băieţi şi poate fi determinată de modificări funcţionale sau morfologice ale sistemului nervos central, de hipotiroidism şi foarte rar, la fete, de hipersecreţia ectopică de gonadotropine. În funcţie de prezenţa sau absenţa modificărilor morfologice, pubertăţile precoce sînt denumite idiopatice sau constituţionale, dacă nu se pot evidenţia modificări morfologice ale sistemului nervos central, şi neurogene, dacă există modificări structurale în sistemul nervos central. Diagnosticul de pubertate precoce idiopatică se pune numai după înlăturarea prin toate mijloacele a celorlalte cauze de pubertate precoce (pubertăţile precoce simptomatice).

Pubertatea precoce idiopatică (constituţională) reprezintă 80% din cazurile de pubertate precoce la fete şi este de 4—10 ori mai frecventă decît la băieţi. Ea este determinată de constituirea mai precoce a *pattern*-ului de tip adult de eliberare hipofizară a gonadotropinelor, care iniţiază dezvoltarea somatică şi gonadică pubertară. Acest *pattern* adult de eliberare a gonadotropinelor este consecinţa diminuării mai precoce decît în mod normal a sensibilităţii mecanismului de *feedback* negativ hipotalamic la estradiol. Cel mai precoce caz cunoscut şi studiat este cel al unei fetiţe peruviene, la care s-a extras, la vîrsta de 5 1/2 ani, prin operaţie cezariană efectuată la termen, un făt viu. La aproximativ 10% din cazurile de pubertate precoce idiopatică, studiile anamnestice arată existenţa de cazuri asemănătoare în familie, ceea ce indică posibilitatea unui determinism genetic, transmis după legile mendeliene; incidenţa pubertăţii precoce idiopatice familiale este mult mai mică la fete decît la băieţi.

Studiile electroencefalografice efectuate la fetele cu pubertate precoce idiopatică arată relativ frecvent prezenţa unor anomalii de tipul paroxismelor vîrf-undă sau polivîrf-undă, cu sau fără ritmuri lente. Cazurile la care clinic există uneori semne şi simptome de epilepsie constituie forme de tranziţie între pubertatea precoce, idiopatică şi cea simptomatică, neurogenă, arătînd că în aceste cazuri sînt prezente şi alte anomalii funcţionale hipotalamice.

Pubertatea precoce neurogenă reprezintă aproximativ 4% din totalul cazurilor de pubertate precoce adevărată la fete, adică de aproximativ cinci ori mai puţin decît la băieţi. Ea poate fi determinată de tumori hipotalamice sau epifizare, precum şi de tumori cerebrale care afectează aceste regiuni, de sechele postmeningoencefalitice şi de boli degenerative, ca de exemplu displazia fibroasă poliostotică (sindromul Albright).

Tumorile hipotalamice care pot determina pubertate precoce sînt hamartoamele sau astrocitoamele (2).

Hamartoamele sînt tumori benigne, încapsulate, constituite din ţesut nervos, situate pe faţa inferioară a hipotalamusului posterior, între corpii mamilari şi *tuber cinereum*, care determină pubertate precoce, adesea în primii ani de viaţă, prin stabilirea unor legături între neuronii din tumoare şi cei hipotalamici. Nu este precizat încă dacă neuronii din tumoare secretă ei înşişi neurohormoni hipofizotropi sau dacă ei cresc numai excitabilitatea neuronilor peptidergici din etajul hipotalamic al gonadostatului. Deşi benigne histologic, hamartoamele dau o mortalitate mare încă din copilărie, prin sindromul de hipertensiune intracraniană, determinat de creşterea lor.

Astrocitoamele hipotalamice sînt tumori ale ţesutului glial cu malignitate redusă, care determină pubertate precoce prin invadarea hipotalamusului. Prin mecanism asemănător apare pubertatea precoce, urmată de amenoree secundară, în cazul unor craniofaringioame, glioame optice, teratoame supraselare.

Tumorile epifizare, numite pinealoblastoame sau pinealocitoame, în funcţie de gradul de maturitate al celulelor lor, şi teratoame, dacă conţin derivate bine diferenţiate din una, două sau toate cele trei foiţe embrionare primitive (ectoderm, endoderm, mezoderm), sînt cauze extrem de rare ale pubertăţii precoce la fete. Pubertatea precoce nu pare să fie consecinţa abolirii funcţiei endocrine a epifizei, ci a afectării hipotalamice prin invazie tumorală şi/sau sindromul de compresiune intracraniană determinat de aceasta.

Sechelele de meningoencefalită în viaţa intrauterină (toxoplasmoză) sau în copilărie pot determina pubertate precoce prin hidrocefalia neevolutivă care le însoţeşte şi care afectează hipotalamusul, sau dacă este comprimată şi/sau distrusă şi tija pituitară, deci sistemul port hipotalamo-hipofizar, pot determina panhipopituitarisme secundare (a se vedea „Fiziopatologia ovulaţiei").

Displazia fibroasă poliostotică (sindromul Albright) este o afecţiune cu patogenie nelămurită, mai frecventă la fete decît la băieţi, în care coexistă leziuni cerebrale netumorale cu formaţiuni chistice osoase asimetrice, care predispun la fracturi ale oaselor lungi şi modifică aspectul radiografic al craniului, cu pete cafenii pe piele şi cu pubertate precoce. Uneori menarha se instalează încă din primul an de viaţă, în timp ce restul semnelor de pubertate apar mult mai tîrziu (37, 62).

Hipotiroidismul primar determină pubertate precoce aproape exclusiv la fete, printr-un mecanism legat de funcţia hipotalamică, dar încă incomplet lămurit. După unii autori ar exista o responsivitate încrucişată a mecanismelor de secreţie a LRH la efectul de *feedback* negativ al hormonilor tiroidieni; or, în aceste cazuri lipsind hormonii tiroidieni, se descarcă, pe lîngă cantităţi crescute de TRH→TSH, cantităţi crescute de GnRH→LH, FSH. Alţi autori atribuie hipersecreţia precoce de gonadotropine encefalopatiei generate de absenţa hormonilor tiroidieni, care este totdeauna prezentă. Galactoreea, care însoţeşte unele pubertăţi precoce prin hipotiroidism, este explicată fie prin scăderea secreţiei hipotalamice de PIF, fie prin efectul de PRH al TRH, care se secretă în exces în aceste cazuri şi care determină hipersecreţie adenohipofizară de prolactină (57).

Pseudopubertatea precoce la fete

Pseudopubertatea precoce la fete, determinată de excesul de steroizi sexuali, este definită de apariţia prematură a caracterelor sexuale secundare, neînsoţită de maturaţia gonadelor şi a mecanismelor de reglare gonadostat-ovare. În cazul în care apariţia prematură a caracterelor sexuale secundare este determinată predominant de estrogeni, acestea sînt de tip feminin şi sindromul poartă numele de *pseudopubertate precoce izosexuală*, în timp ce în cazul în care la fete apariţia caracterelor sexuale este determinată predominant de androgeni, acestea sînt ambigue şi sindromul poartă numele de *pseudopubertate precoce heterosexuală*, din cauza prezenţei semnelor de virilizare în morfotip şi/sau organele genitale externe. În pseudopubertatea precoce adeseori secvenţa de apariţie a semnelor pubertare este cea normală, dar maturitatea sexuală nu este atinsă precoce şi adeseori nici ulterior, dacă nu se aplică un tratament adecvat.

Excesul de hormoni steroizi sexuali care determină pseudopubertate precoce poate fi de origine endogenă (CSR, ovariană) sau prin aport exogen de estrogeni.

Pseudopubertatea precoce de origine CSR este de cele mai dese ori determinată de hiperplazii congenitale ale CSR şi rareori de tumori secretante ale CSR apărute în copilărie.

Hiperplaziile congenitale CSR determină totdeauna pseudopubertate precoce heterosexuală, din cauza excesului de androgeni (DHEA şi Δ_4-androstendion), produşi secundar defectului enzimatic de sinteză sterolică şi hiperstimulării secreţiei de ACTH (a se vedea „Pseudohermafroditismul feminin“ şi „Fiziopatologia ovulaţiei“).

Tumorile secretante CSR benigne (adenoame) sau maligne (adenocarcinoame), apărute în copilărie, constituie o cauză rară de pseudopubertate precoce. Majoritatea acestor tumori secretă androgeni şi deci determină la fete pseudopubertate precoce heterosexuală şi numai rarisim s-au descris cazuri cu hipersecreţie de estrogeni, urmată de pseudopubertate precoce izosexuală. Excreţia de 17-CS este crescută în toate cazurile.

Pseudopubertatea precoce de origine ovariană este determinată de tumori sau chisturi de ovar apărute în copilărie.

Tumorile ovariene apărute în copilărie determină 1—2% din cazurile de pseudopubertate precoce, cel mai adesea izosexuală, pentru că produc estrogeni; în această categorie intră *tumorile celulelor granuloase*, care determină 60% din cazurile de pseudopubertate precoce izosexuală de origine ovariană şi dintre care numai 5% apar în copilărie, şi *tumorile celulelor tecale*, dintre care 1% apar în copilărie. Mult mai rar pseudopubertatea precoce heterosexuală este determinată de arenoblastoame, teratoame, disgerminoame, tumori ale celulelor lipoide care secretă predominant androgeni (a se vedea „Fiziopatologia ovulaţiei“). Unele teratoame şi coriocarcinoame ovariene primare produc HCG în concentraţii locale foarte mari, care stimulează secreţia ovariană de estrogeni, determinînd pseudopubertate precoce izosexuală, cu teste de sarcină pozitive; de obicei, în aceste cazuri sînt numai iniţiate creşterea sînilor, apariţia pilozităţii pubiene şi discrete sîngerări vaginale, deoarece sfîrşitul fatal este foarte rapid.

Chisturile ovariene, relativ frecvente în copilărie sau prepubertar, determină uneori pseudopubertate precoce izosexuală, prin hiperproducţie de estrogeni. Evoluţia procesului poate fi oprită de ablaţia chirurgicală, care este totdeauna indicată pentru ca examenul histologic să excludă un neoplasm ovarian.

Pseudopubertatea precoce prin aport exogen de estrogeni este observată ca urmare a ingestiei unor produse alimentare care conţin sau sînt contaminate cu estrogeni, a aplicării unor creme, pomezi etc. cu estrogeni care se resorb prin tegument, sau a indicării de către medic a unui tratament neadecvat cu estrogeni în copilărie.

Pubertatea precoce la băieţi

Pubertatea precoce la băieţi este definită arbitrar, întrucît există variaţii considerabile în cadrul normalului, în ceea ce priveşte vîrsta maturizării sexuale în raport cu diverşi factori — rasiali, genetici, de mediu etc. (69). În genere, majoritatea autorilor sînt de acord că termenul de pubertate precoce se aplică băieţilor la care semnele maturizării sexuale apar înainte de 10 ani. Pubertatea precoce „adevărată“ are de obicei punctul de plecare în hipotalamus şi se datorează secreţiei premature a neurohormonilor hipotalamici care determină creşterea producţiei gonadotropilor hipofizari. Aceştia, la rîndul lor, stimulează gonadele, care devin active în sensul apariţiei spermatogenezei, a spermatozoizilor maturi şi a celulelor Leydig active. Pubertatea precoce este determinată de leziuni sau de tumori cerebrale, dar nu şi de tumori hipofizare. Dacă simptomele nu au la origine activarea prematură a centrilor sexuali hipotalamici, se utilizează termenul de pseudopubertate precoce. În astfel de cazuri hormonii sexuali sînt produşi de tumori secretante, de afecţiuni ale suprarenalei sau sînt administraţi terapeutic. Spre deosebire de pubertatea precoce, în pseudopubertatea precoce gonada nu se maturizează şi bolnavii sînt infertili. Pe baza unor studii mai ample se apreciază că peste 60% din băieţii cu precocitate sexuală au afecţiuni organice severe şi că 20% din cazurile de dezvoltare sexuală prematură se datorează afecţiunilor intracraniene, 25% afecţiunilor glandelor suprarenale şi mai puţin de 10% leziunilor testiculare (68). Se diferenţiază două forme majore ale pubertăţii precoce, şi anume pubertatea precoce idiopatică şi pubertatea precoce neurogenă.

Pubertatea precoce idiopatică (constituţională sau criptogenetică) este forma cea mai frecventă, constituind 66% din pubertăţile precoce, şi se întîlneşte mai frecvent la fete decît la băieţi (6). Prin definiţie, în forma idiopatică nu ar trebui să existe leziuni demonstrabile în sistemul nervos central. Cu toate acestea este neîndoielnic faptul că modificările pubertare sînt mediate de activarea prematură a centrilor hipotalamici cuprinşi în reglarea funcţiei gonadotrope a hipofizei. O dovadă a posibilei disfuncţii cerebrale sau hipotalamice o constituie incidenţa crescută a anomaliilor EEG nespecifice în pubertatea precoce idiopatică (45). Dealtfel, clasificarea pubertăţii precoce ca idiopatică s-a dovedit uneori eronată, deoarece autopsia a relevat leziuni în sistemul nervos central (7).

Caracterele sexuale secundare apar foarte devreme, uneori chiar de la naştere. Prognosticul afecţiunii este în general bun, uneori putînd exista regresiuni spontane. Pubertatea se poate desfăşura normal, la fel funcţia sexuală şi cea de reproducere. Singura problemă care se pune este statura relativ scundă la vîrstă adultă, ca urmare a închiderii timpurii a cartilajelor de creştere. Un aspect interesant, deşi rar întîlnit, îl constituie apariţia familială a afecţiunii, fiind observată la bărbaţii din mai multe generaţii, ceea ce denotă caracterul ereditar al afecţiunii, ca trăsătură autosomală dominantă.

În ceea ce priveşte tabloul hormonal, deşi cercetările din trecut nu au detectat prezenţa gonadotropilor în urina copiilor cu pubertate precoce, datorită procedeelor moderne de investigaţie hormonală s-a putut demonstra prezenţa FSH şi LH serice şi urinare în cantităţi asemănătoare celor din pubertatea normală. Excreţia 17-CS este uşor crescută faţă de băiatul normal de aceeaşi vîrstă, în schimb, nivelul testosteronului este mult crescut, atingînd valorile întîlnite la adultul normal. Aspectele hormonale indică funcţionarea prematură a gonadelor (gonadarhă), dar nu şi a suprarenalelor. Administrarea medroxiprogesteronului în pubertatea precoce idiopatică suprimă erecţia şi spermatogeneza, opreşte continuarea dezvoltării organelor genitale, dar nu poate preveni maturizarea osoasă.

Pubertatea precoce neurogenă este o formă mai puţin obişnuită a precocităţii sexuale, asociată cu afecţiuni organice ale creierului. Spre deosebire de forma idiopatică, descrisă predominant la fete, cea neurogenă este întîlnită cel mai ades la băieţi. Leziunile neurologice sînt de obicei întinse şi distructive, astfel încît cu greu poate fi precizat punctul de plecare. În cazurile în care s-a putut stabili localizarea leziunii, s-a precizat că zona critică a hipotalamusului pentru producerea precocităţii sexuale este situată în partea posterioară a eminenţei mediane, incluzînd *tuber cinereum*, corpii mamilari şi planşeul părţii posterioare a ventriculului al III-lea. Pubertatea precoce neurogenă poate fi asociată cu tumori ale *tuber cinereumului* (hamartom), cu neoplasme cerebrale (astrocitom, neurofibrom, ependimom etc.), hidrocefalie, stări postencefalitice, neurofibromatoză Recklinghausen ş.a. (a se vedea „Pubertatea precoce neurogenă la fete"). Diagnosticul pubertăţii precoce neurogene se bazează pe semnele neurologice care însoţesc afecţiunea (epilepsie, hidrocefalie, idioţie), uneori pe existenţa semnelor de hipertensiune intracraniană sau a simptomelor diencefalice (poliurie, polifagie obezitate ş.a.).

Pubarha prematură constă în creşterea izolată a părului pubian şi este o formă a dezvoltării sexuale precoce, care poate fi determinată neurogen. Apare mai frecvent la fete şi este însoţită de maturare precoce moderată a scheletului.

Precocitatea sexuală cu hipotiroidism primar este o afecţiune foarte rar descrisă la băieţi, produsă de hipersecreţia de hormoni gonadotropi. Hiperproducţia hormonală este probabil mediată de hipotalamus, deci de hipersecreţia de TRH şi secundar de hormonul tireotrop, care, la rîndul lor, ar putea stimula nespecific secreţia gonadotropă.

Pseudopubertatea precoce la băieţi

Pseudopubertatea precoce la băieţi cuprinde cazurile de maturizare sexuală incompletă precoce, în absenţa leziunilor sau disfuncţiilor hipotalamusului. Spre deosebire de pubertatea precoce, în pseudopubertatea precoce dezvoltarea caracterelor sexuale secundare nu este însoţită şi de maturizarea gonadelor, care rămîn infantile.

Pseudopubertatea precoce constituie una din manifestările *sindromului adrenogenital*, afecţiune care determină la fetiţe apariţia pseudoprecocităţii heterosexuale, iar la băieţi a pseudoprecocităţii izosexuale. Sindromul adrenogenital — indiferent dacă este vorba de o hiperplazie congenitală sau de una produsă de o tumoare corticosuprarenaliană — se caracterizează prin producţia excesivă de hormoni androgeni. Caracterele sexuale secundare apar devreme, părul pubian, axilar şi cel de pe corp este prezent în jurul vîrstei de 2—5 ani, penisul se dezvoltă rapid, pielea genitală se pigmentează, dar testiculele nu se dezvoltă. Deşi există iniţial un grad de accelerare a maturizării tubilor şi a spermatogenezei pînă la stadiul de spermatocite primare, testiculele sînt mici, iar celulele Leydig lipsesc. La vîrsta adultă spermatogeneza este incompletă, iar examenul histologic testicular arată fibroză tubulară şi absenţa celulelor Leydig în formele severe ale bolii şi doar oprirea spermatogenezei, fără afectarea ţesutului interstiţial, în formele uşoare. La copil, dezvoltarea caracterelor sexuale este însoţită de accelerarea maturizării osoase şi a creşterii în înălţime. Vocea se îngroaşă în jurul vîrstei de 10 ani. Oprirea în dezvoltare a testiculelor contrastează cu apariţia precoce a caracterelor sexuale secundare şi se datorează inhibării secreţiei de gonadotropi hipofizari de către excesul de hormoni androgeni suprarenalieni. Uneori, creşterea testiculelor este normală, iar alteori se poate observa o creştere de tip tumoral, situaţie în care biopsia testiculară relevă prezenţa ţesutului aberant corticosuprarenalian. Pentru diferenţierea diverselor tipuri de sindroame adrenogenitale este necesară cercetarea a trei grupe de steroizi, şi anume: androgenii, derivaţii pregnani şi pregneni şi cortizolul cu metaboliţii săi. Din primul grup fac parte 17-CS şi testosteronul, care se găsesc în cantităţi crescute în plasmă şi urină (sub formă de glucuronid) şi provin din androstendion şi dehidroepiandrosteron. Determinarea fracţionată a 17-CS este importantă pentru diagnosticul diferenţial între deficitul de 21-hidroxilază şi deficitul de 11β-hidroxilază. Între derivaţii pregnani, creşterea valorilor pregnantriolului şi pregnantriolonului are semnificaţie patognomonică, deoarece în mod normal se găsesc cantităţi mici de pregnantriol urinar, iar pregnantriolonul nu este dozabil.

Sexualizarea precoce poate fi produsă şi de *tumori secretante de gonadotropi*. Aceste tumori, destul de rare şi totdeauna maligne (corioepiteliom, teratom, hepatom malign), secretă cantităţi mari de hormoni gonadotropi, îndeosebi HCG. Hepatomul malign cu pubertate precoce a fost observat numai la băieţi. Testiculele au volum normal şi conţin celule Leydig, în schimb tubii sînt lipsiţi de celule germinale.

Tumorile testiculare, ca de pildă adenomul cu celule Leydig, determină de asemenea precocitate sexuală. Afecţiunea poate fi diagnosticată după mărimea şi neregularitatea testiculului afectat. Excreţia urinară de 17-CS este variabilă, putînd fi uşor crescută sau atingînd valori excesive (3—520 mg/24 de ore). Valorile mari ale testosteronului dirijează diagnosticul spre o eventuală hiperplazie suprarenaliană, cu noduli corticosuprarenalieni ectopici. Atît în hiperplazia suprarenaliană cît şi în tumoarea testiculară valorile 17-CS sînt crescute, iar diferenţierea celulelor Leydig de celulele suprarenaliene intratesticulare este dificilă. Diagnosticul de sindrom adreno-genital se bazează îndeosebi pe excreţia crescută a pregnantriolului urinar şi pe faptul că tumoarea testiculară regresează sub tratament cortizonic.

Sexualizarea prematură a mai fost observată şi în urma administrării hormonilor steroizi în scop terapeutic, ca de pildă după tratamentele prelungite cu doze mari de steroizi anabolici în nanism, precum şi după administrarea unor doze mari de hormoni gonadotropi corionici în criptorhidie.

Pubertatea întîrziată la fete

Pubertatea întîrziată la fete este definită prin întîrzierea apariţiei oricărui semn pubertar pînă la vîrsta de 14 ani, sau întîrzierea apariţiei menarhei pînă la 18 ani, în cazul în care celelalte semne pubertare au apărut: creşterea staturală maximă, telarha, pubarha. Ea poate fi determinată de numeroase cauze genetice, congenitale sau dobîndite în copilărie, care determină alterări morfologice şi/sau funcţionale generale (boli cronice debilitante, malnutriţie), hipotalamice şi/sau ale sistemului nervos central suprahipotalamic, hipofizare, ovariene, alterări endocrine extragonadice, ale uterului sau ale căilor genitale. Problemele de patogenie, diagnostic şi tratament care se pun în faţa unui astfel de caz sînt identice cu cele din amenoreea primară şi vor fi detaliate la capitolul „Fiziopatologia ciclului menstrual".

Pubertatea întîrziată la băieţi

Pubertatea întîrziată la băieţi, definită prin absenţa semnelor de pubertate (dezvoltarea testiculelor şi a părului pubian) pînă la vîrsta de 16 ani, este considerată în genere ca o afecţiune benignă, întîrzierea maturizării sexuale fiind cuprinsă în cadrul larg al variaţiilor fiziologice. Deşi apare cu întîrziere, pubertatea se instalează spontan, fără intervenţie medicală, evoluţia sexualizării desfăşurîndu-se normal. Dificultatea o constituie diagnosticul diferenţial cu diverse endocrinopatii şi disgenezii gonadice, greu de recunoscut în perioada prepubertară şi pubertară. Trebuie astfel diferenţiată de sindromul Turner, în care, ca şi în disgenezia gonadică, se asociază cu hipotrofie staturală şi cu alte semne distinctive (a se vedea „Sindromul Turner“). În nanismul hipofizar cu deficit de hormoni gonadotropi, caracteristicile pubertare nu apar niciodată, iar vîrsta osoasă atinge cu greu vîrsta pubertară, deoarece de obicei există şi deficienţe ale altor hormoni hipofizari (corticotrop, tireotrop, somatotrop), care contribuie direct sau indirect la maturarea scheletului. În nanismul hipofizar cu gonadotropi normali, pubertatea ca şi maturizarea osoasă sînt întîrziate, dar normale. Stabilirea vîrstei osoase este importantă pentru prognosticul pubertăţii, întrucît se ştie că apariţia pubertăţii coincide cu vîrsta osoasă situată între 12 1/2 şi 13 1/2 ani. Mai dificil este diagnosticul diferenţial cu hipogonadismul hipogonadotrop, care devine evident după 19 ani, şi în care caz imaturitatea sexuală este permanentă. În ambele situaţii vîrsta osoasă este sub 13 ani, nivelul gonadotropilor este scăzut şi răspunsul celulelor Leydig la stimulul gonadotrop este similar. Deseori hipogonadismul hipogonadotrop este determinat de leziuni nervoase centrale, ca de pildă în sindromul Morsier-Kallman, în care coexistă cu atrofia lobului olfactiv şi cu hipoosmie sau anosmie. Aplicarea testului de stimulare cu clomifen este indicată, întrucît depistează dereglarea hipotalamică.

În cazul în care deficitul de creştere se asociază cu întîrzierea maturaţiei osoase (vîrsta osoasă sub 12 ani) şi cu întîrzierea apariţiei pubertăţii, este de presupus existenţa unei pubertăţi întîrziate benigne, constituţionale. Cînd pubertatea întîrzie, dar ceilalţi factori sînt normali, pubertatea întîrziată este considerată idiopatică.

Bibliografie selectivă

1. ALESSANDRESCU D., TEODORU C. C, CONSTANTINESCU A., SZATMARY P., ROTARU M., NADLER CLARETTE — *Obstet. şi Ginec.*, 1972, *20*, 6, 695.

2. ARSENI C., CRISTIAN C., ROMAN I., CONSTANTINESCU A. — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1970, *21*, 4, 345.

3. BAGHDASSARIAN A., GUYDA H., JOHANSON A., MIGEON C. J. — *J. clin. Endocr.*, 1970, *31*, 428.

4. BAILLIE H., FERGUSON M. M., MCHART D. — *J. clin. Endocr.*, 1966, *26*, 738.

5. BARDIN C. W., BULLOCK L., SCHNEIDER G., ALLISON J.E., STANLEY A. J. — *Science*, 1967, 1 136.

6. BARNES N. D., CLOUTIER M. D., HAYLES A.B. — În vol: „The control of oncet of puberty“ (sub. red. Grumbach M. M.), J. Wiley and Sons, New York, 1974, p. 213.

7. BAUER H. G. — *J. clin. Endocr.*, 1954, *14*, 13.

8. BOGDANOVA E. A. — *Akush. i Ginek.*, 1974, *50/4*, 8.

9. BOTELLA-LLUSIA J. — *Endocrinology of women*, W. B. Saunders Co, Philadelphia — London — Toronto, 1973, p. 340—357.

10. BOWEN P. — *Ann. intern. Med.*, 1965, *5*, 62, 252.

11. BULMER D. — The development of the ovary. În vol.: „Postgraduate obstetrical and gynaecological pathology“ (sub. red. Fox H., Langley F. A.), Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sydney-Braunschweig, 1973, p. 177—185.

12. CARR D. H. — *Clin. Endocr.*, 1961, *21*, 491.

13. CHAPELLE A. DE LA — *J. ment. Defic. Res.*, 1963, *7*, 129.

14. CHAPELLE A. de la — *Amer. J. hum. genet.*, 1972, *24*, 71.

15. CHAVES-CARBALLO E., HAYLES A. B. — *Proc. Mayo Clin.*, 1966, *41*, 843.

16. DAY R.W., LEWINSON J., LARSON WRIGHT S.W. — *J. Pediat.*, 1963, *63*, 589.

17. FAIMAN C., WINTER J. S. D. — *Nature (Lond.)*, 1971, *232*, 130.

18. FILIPESCU I., MATEŞ VIORICA, BÎRLOIU RODICA, PREOTEASA C., ORĂDEANU LIDIA — *Ginecologie infantilă*, Ed. medicală, Bucureşti, 1969, p. 87—89.

19. FOREST M. G., MIGEON C. J. — *J. Pediat.*, 1970, *76*, 732.

20. FRISCH R. E., REVELLE R. — *Science*, 1970, *169*, 397.

21. GEORMĂNEANU M. — Patologia prenatală, Ed. medicală, Bucureşti, 1972, p. 278—292.

22. GORDON R. R. — Abnormalities of sexual development. În vol.: „Postgraduate obsetrtical and gynaecological pathology“ (sub. red. Fox H., Langley F.A.), Pergamon Press, Oxford-New York - Toronto - Sydney - Braunschweig, 1973, p. 25—49.

23. GRUMBACH M.M., BARR M.L. — *Recent Progr. Hormone Res.*, 1958, *14*, 335.

24. GRUMBACH M.M. — În vol: „Biologic basis of pediatric practice“ (sub. red. Cooke R. E.), McGraw Hill Inc., New York, 1967.

25. GRUMBACH M.M., DUCHARME J. R. — *Fertil. and Steril.*, 1960, *11*, 157.

26. GRUMBACH M. M., van WYK J.J. — Disorders of sex differentiation. În vol: „Textbook of Endocrinology“ (sub. red. Williams R. H.), ed. a V-a, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 423—501.

27. GUPTA D., MARSHALL W.A. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1971, *68*, 141.

28. HELLER R.H. — *J. Pediat.*, 1965, *66*, 48.

29. HUDSON B., COGHLAN J.P., DULMANIS A. — Ciba Found. Colloq. Endocrin., Little Brown and Co., Boston, 1967, p. 140.

30. IONESCU B., DUMITRACHE C., BUCUR A. — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1971, *22*, 4, 247.

31. JACOBS P.A., STRONG J.A. — *Nature (Lond.)*, 1959, *183*, 302.

32. JOST A. — *Rec. Progr. Hormone Res.*, 1953, *8*, 379.

33. JOST A., VIGIER B., PREPIN J. — *Recent Progr. Hormone Res.*, 1973, *29*, 1.

34. JOST A. — *Phil. Trans. B.*, 1970, *259*, 119.

35. KAPLAN S.L., GRUMBACH M.M., SHEPARD R.H. — *Ped. Res.*, 1969, *3*, 512.

36. KARL H. J., BACK F., ALVAREZ M. I., RAITH L. — *Klin. Wschr.*, 1967, *45*, 1 225.

37. KASE N. G., SPEROFF L. — The Ovary. În vol.: „Duncan's diseases of metabolism“ (sub. red. Bondy Ph.K., Rosenberg L. E.), ed. a VII-a, vol. II, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 1 585—1 628.

38. KIRILOVA E.A., SARKISYAN R.G. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 2, 10.

39. KLINEFELTER H. G. JR., REINFENSTEIN E. G. JR., ALBRIGHT F. J. — *Clin. Endocr.*, 1942, *2*, 615.

40. KNORR D. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1967, *54*, 215.

41. KNORR D., KIRSCHNER M.A., TAYLOR J.P. — *J. clin. Endocr.*, 1970, *31*, 409.

42. LABHARD A. — Clinical endocrinology, Springer Verlag, Berlin, 1974.

43. LEVINA S. E. — *Akush. i Ginek.*, 1974, *50*, 2, 14.

44. LINDSTEN J., BERGSTRAND C. G., TILLINGER K. G. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1966, *52*, 91.

45. LIU N., GRUMBACH M.M., NAPOLI R.A. de, NORISHIMA A. — *J. clin. Endocr.*, 1965, *25*, 1 296.

46. MARSHALL W.A., TANNER J. M. — *Arch. Dis. Childh.*, 1969, *44*, 291.

47. MAUVAIS-JARVIS P., BERCOVICI J.P., CRÉPY O., GAUTHIER F. J. — *J. clin. Invest.*, 1970, *49*, 31.

48. MAXIMILIAN C., FLOREA I., POPA M., MUŞEŢEANU PETRICA — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1971, *22*, 4, 307.

49. MILCU ŞT. M., MAXIMILIAN C., NICU M. — Citogenetica. În vol.: „Genetica umană“ (sub. red. Milcu Şt. M., Maximilian C.), Ed. ştiinţifică, Bucureşti, 1966, p. 284—310.

50. MILCU ŞT. M., IONESCU B., MAXIMILIAN C. — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1971, *22*, 5, 335.

51. MORRIS J.M. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1953, *65*, 1 192.

52. MUDAL S., OCKEY C. H. — *Lancet*, 1960, *II*, 492.

53. NOWAKOWSKY H., LENZ W. — *Recent. Progr. Hormone Res.*, 1961, *17*, 53.

54. OBERZIER C., LINDEN H. — *Gynaecologia (Basel)*, 1956, *142*, 215.

55. PHILIP J., SELE V. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1965, *48*, 297.

56. RABOCH J., SIPOVA I. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1961, *36*, 404.

57. REICHLIN S. — Neuroendocrinology. În vol.: „Textbook of endocrinology“ (sub. red. Williams R.H.), ed. a V-a, W.B.

Saunders Co., Philadlephia-London-Toronto, 1974, p. 774—831.

58. ROSENFELD R.L., EBERLEIN W.R. — *J. Pediat.*, 1969, *74*, 932.

59. ROSS G.T., VANDE WIELE R.L. — The ovaries. În vol.: „Textbook of endocrinology“ (sub. red. Williams R.H.), ed. a V-a, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 368—422.

60. RITH J.C., KELCH R.P. — *J. clin. Endocr.*, 1972, *35*, 926.

61. SIMMER H., PION R.J., DIGNAM W.J. — Testicular feminisation, Ed. Charles C. Thomas, Springfield, 1965.

62. SPEROFF L., GLASS R.H., KASE N.G. — Clinical gynecologic endocrinology and infertility, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1975, p. 112—133.

63. STEPANOVA T.I. — *Akush. i Ginek.*, 1974, *50*, 8, 67.

64. SWYER G.I.M. — *Brit. med. J.*, 1955, *II*, 709.

65. VILLEE D.B., — Human endocrinology, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1975.

66. WARRELL D.W. — Malformations of the female genital tract. În vol: „Postgraduate obsetrtical and gynaecological pathology“ (sub. red. Fox H., Langley F.A.), Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sydney-Braunschweig, 1973, p. 15—23.

67. WIDHOLM O. — Endocrine maturation of adolescent girls. În vol.: „Recent progress in obstetrics and gynaecology“ (sub. red. Persianinov L.S., Chervakova T.V., Presl J.), Excerpta Medica — Amsterdam, Avicennum-Praga, 1974, p. 369—380.

68. WILKINS L. — The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence, Ed. Charles C. Thomas, Springfield, 1950.

69. ZACHARIAS L., WURTMAN R.J. — *New Engl. J. Med.*, 1969, *280*, 868.

70. ZACHMANN M. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1972, *70*, suppl. 164.

Fiziologia gonadică a femeii adulte

Date morfo-funcţionale

Gonada feminină sau ovarul are la femeia adultă două funcţii în cadrul reproducerii: funcţia de producător ciclic, aproximativ lunar, a unui ovul matur apt de a fi fecundat — *funcţia ovogenetică*, şi funcţia de pregătire a condiţiilor hormonale necesare pentru nidaţia oului fecundat în cavitatea uterină — *funcţia endocrină.*

Sub raport histologic, ovarul este un organ intricat, alcătuit, de la periferie spre centru, din următoarele regiuni:

— **epiteliul germinativ** reprezentat printr-un strat de celule cubice sau cilindro-cubice, care provin din mezoteliul cavităţii celomice;

— **albugineea** alcătuită din ţesut conjunctiv dens, puţin responsiv la stimulii hormonali;

— **cortexul ovarian** constituit din travee de fibroblaşti alungiţi, torsionaţi, dotaţi cu proprietatea de a se încărca cu lipide, dînd naştere celulelor tecii interne. Corticala ovarului conţine foliculii ovarieni în diferite stadii de dezvoltare şi are o grosime mai mare la pubertate şi la începutul vieţii sexuale decît la sfîrşitul ei, din cauza atreziei foliculare progresive.

Celulele glandulare ale stromei ovariene au fost grupate în trei categorii:

a. elementele glandulare interstiţiale includ celulele tecii interne a foliculilor degenerativi sau atretici, care împreună formează „glanda interstiţială“, cu mare dezvoltare la sfîrşitul primului an de viaţă şi în menopauză sau în variate stări patologice (obezitatea, diabetul, unele hipertensiuni, hiperandrogeniile);

b. celulele glandulare tecale formate din teaca internă a foliculilor în creştere;

c. celulele luteale adevărate, derivate din celulele granuloasei luteinizate a foliculilor care au suferit ovulaţia şi din celulele stromei nediferenţiate din jurul lor. Celulele paraluteale ar reprezenta, după unii autori, stadii intermediare între celulele stromale şi celulele luteale (57);

— **medulara ovariană** situată central sau paracentral, alcătuită dintr-o reţea de ţesut conjunctiv lax, în care se află vase sanguine, limfatice şi elemente nervoase. În această reţea conjunctivă se găsesc celulele hilare sau simpaticotrope Berger, care conţin cristale birefringente, foarte asemănătoare cu cristalele Reinke din celulele Leydig ale testiculului. Acestor celule, a căror frecvenţă este crescută în unele etape fiziologice (pubertate, sfîrşitul sarcinii, menopauză), precum şi în unele stări patologice (hiperplazia congenitală a suprarenalelor etc.), li se atribuie un rol esenţial în andropoieza ovariană, alături de „glanda interstiţială“ (46).

Ciclul ovogenetic ovarian

La femeia adultă, în cursul fiecărui ciclu au loc creşterea şi maturaţia unui folicul ovarian, eliminarea din acesta a unui ovul prin procesul de ovulaţie, dezvoltarea şi regresia corpului progestativ. Acest ciclu ovarian are o durată de aproximativ patru săptămîni la specia umană, impusă de un „ritm intern“, cu originea în hipotalamus (a se vedea „Gonadostatul“).

Numărul de foliculi ovarieni variază în cursul vieţii la specia umană, fiind apreciat la 6,8 milioane/ovar la cinci luni de viaţă intrauterină, 2 milioane /ovar la naştere şi 94 000 la 7 ani. Dintre aceşti foliculi, cîte unul ajunge la maturitate în fiecare ciclu, adică un total de aproximativ 450—500 de ovule în tot cursul perioadei fertile a femeii (6).

Foliculii primordiali, situaţi în special la periferia corticalei ovarului, sub albuginee, au aspectul unor formaţiuni sferice, cu diametrul de aproximativ 45 μ, în centrul cărora se găseşte ovulul, înconjurat de un singur strat de celule turtite, cu aspect epitelioid. Creşterea foliculară începe, la primatele superioare şi la om, încă la sfîrşitul ciclului menstrual precedent, în perioada de regresiune a corpului progestativ; această creştere afectează mai mulţi foliculi simultan şi continuă pînă ce foliculii ajung la dimensiunea de 0,5—1 mm, după care o parte devin atrezici, iar restul cresc în continuare pînă la 1—3 mm diametru şi apoi, cu excepţia unuia singur, care-şi continuă procesul de creştere pînă la maturitate, ceilalţi suferă un proces de atrezie (132). Creşterea foliculilor primordiali debutează printr-un proces de diferenţiere a stratului de celule epitelioide în două straturi: unul intern, în contact cu ovocitul, alcătuit din celule cuboide, cu citoplasmă puţină — *stratul granulos* — şi un altul extern, cu trăsături de ţesut mezenchimal — *stratul tecal.* Această structură, care poartă numele de *folicul secundar*, îşi continuă creşterea prin mărirea de volum a ovocitului şi multiplicarea straturilor celulare ale granuloasei şi tecii. Simultan, celula germinativă se înconjură de o membrană hialină denumită *zona pellucida*, bogată în acid sialic, produsă probabil de celulele foliculare ale granuloasei (fig. 7).

În continuare, creşterea numărului celulelor granuloasei este însoţită de un proces de vacuolizare şi fuziune, care duce la apariţia unei cavităţi în centrul foliculului, de dimensiuni progresiv crescînde, iar creşterea tecii se face prin înglobarea progresivă de celule mezenchimale înconjurătoare şi gruparea lor în două straturi: teaca internă, constituită din celule poliedrice, şi teaca externă — din celule fuziforme. Vasele sanguine provenite din stroma ovariană se distribuie între celulele tecale, respectînd cu stricteţe granuloasa, de care dealtfel sînt despărţite prin *membrana propria* Slavjanski. Poziţia foliculului în raport cu suprafaţa variază în cursul creşterii: iniţial creşte către medulară, apoi, după ce atinge diametrul de 4 mm, începe să crească către periferia ovarului, prin dezvoltarea la polul superficial a unui capişon de celule tecale care se inserează între elementele mezenchimale ale stromei ovariene şi apoi disociază ţesutul conjunctiv al albugineei, proeminînd la nivelul epiteliului germinativ de pe suprafaţa ovarului (85).

Foliculul ovarian matur, sau foliculul de Graaf, are diametrul de aproximativ 10 mm, proemină la suprafaţa ovarului şi este constituit, de la periferie spre centru, din următoarele straturi: teaca externă, teaca internă, *membrana propria* şi stratul celulelor granuloase care delimitează un spaţiu cavitar endofolicular plin cu lichid. Acest strat, alcătuit din 5—6 rînduri de celule cuboide spre suprafaţa ovarului, se îngroaşă, formînd *cumulus oophorus*, în interiorul căruia se găseşte

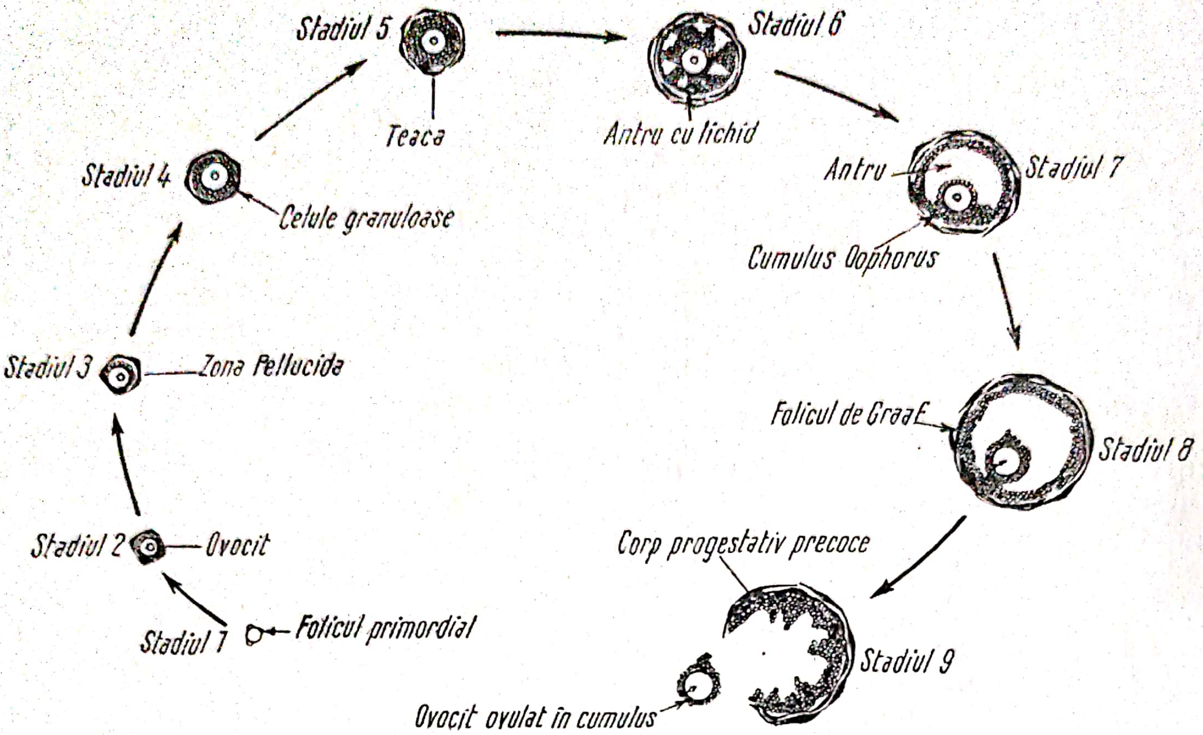

Stadiul 5
Stadiul 6
Teaca
Antru cu lichid
Stadiul 4
Celule granuloase
Antru
Stadiul 7
Cumulus Oophorus
Stadiul 3
Zona Pellucida
Folicul de Graaf
Stadiul 8
Stadiul 2
Ovocit
Corp progestativ precoce
Stadiul 1
Folicul primordial
Stadiul 9
Ovocit ovulat în cumulus

Fig. 7 — Stadiile evolutive ale foliculului ovarian în timpul ciclului sexual (reprodusă după T. G. Baker şi O. Wai Sum).

ovulul înconjurat de *membrana pellucida.* Straturile de celule granuloase din jurul ovulului sînt unite cu restul membranei granuloase printr-o porţiune istmică, subţiată. Celulele granuloase care înconjură ovulul alcătuiesc coroana radiată, neseparată net de ovul, deoarece examenele electronomicroscopice au demonstrat că *zona pellucida* este penetrată de prelungiri fine, care ajung pînă la suprafaţa membranei ovulare. Aceste prelungiri au probabil rolul de a transporta substanţe nutritive către ou sau reprezintă substratul prin care se transmite rolul de evocator al ovocitului asupra dezvoltării foliculare. Un argument în acest sens îl constituie experimentele prin care înlăturarea prin sucţiune a ovocitelor din foliculii în curs de dezvoltare duce la oprirea dezvoltării foliculare şi atrezie consecutivă sau, dacă foliculul ajunsese la maturitate, se produce luteinizarea sa (20). Lichidul folicular pare să provină din plasmă, printr-un proces de ultrafiltrare sau prin sechestrarea limfei între celulele granuloase, compoziţia sa fiind asemănătoare cu aceea a plasmei, cu excepţia unui conţinut mai scăzut în alfa$_2$-globuline şi fibrinogen şi a unei concentraţii mari de estrogeni (85).

În foliculii primordiali, ovocitele se găsesc în stadiul de diacineză al meiozei reducţionale sau stadiul diploten. Celulele granuloasei, care înconjură ovocitul, au rol protector, distrugerea lor ducînd la fagocitarea imediată a ovocitului de către celulele mezenchimului ovarian. În cursul procesului de maturizare a foliculului ovarian, diviziunea celulară în interiorul ovocitului se reia şi se trece rapid prin stadiile de metafază, anafază, telofază, ajungîndu-se la două celule neidentice: ovocitul de ordinul II, bogat în citoplasmă, şi primul globul polar, care nu conţine decît elemente nucleare şi care, după ce rămîne un timp în *zona pellucida*, dispare în condiţii imperfect cunoscute. Imediat debutează a doua diviziune meiotică, care evoluează în decurs de cîteva minute pînă la stadiul de metafază şi se termină numai după ovulaţie şi doar cu condiţia să se fi produs penetraţia spermatică. Intervalul de timp foarte mare dintre începutul meiozei în oogonii, care are loc în viaţa embrionară şi terminarea primei meioze, care se produce cînd foliculul respectiv se dezvoltă pentru a ajunge la ovulaţie, face posibilă apariţia unor mutaţii genice sau cromozomiale care, în special la gravidele vîrstnice, au fost incriminate în determinarea unei incidenţe crescută a molei hidatiforme sau a naşterii de copii cu sindrom Down. Corelaţii directe între incidenţa anomaliilor cromozomiale şi vîrsta crescută a mamei au fost demonstrate clar atît la şobolani cît şi la şoareci.

Ovulaţia este procesul prin care se elimină din foliculul ovarian matur, prin ruperea peretelui folicular la nivelul antrului, ovulul cu diametrul de aproximativ 150 μ, înconjurat de celulele granuloase, dispuse în coroana radiată, şi o mică cantitate de lichid folicular. Ovulaţia apare aproximativ în ziua a 14-a a ciclului menstrual de 28 de zile, iar pentru ciclurile mai lungi sau mai scurte se păstrează intervalul de 14 zile faţă de prima zi a menstrei următoare (46). S-au descris cicluri anovulatorii care apar în mod fiziologic la pubertate şi în preajma menopauzei, determinînd menoreele anovulare; de asemenea, în cursul maturităţii sexuale, la femei clinic normale, apar uneori amenoree anovulare, prin neruperea foliculului ovarian, situaţie limită între fiziologic şi patologic (20).

Ruptura peretelui folicular, al cărui mecanism nu este perfect cunoscut, a fost atribuită creşterii presiunii lichidului folicular, contracţiei fibrelor musculare din jurul foliculului etc. Astăzi aceste teorii sînt infirmate. Reynolds (1948) a descris în ovarul uman prezenţa unui sistem de arteriole spiralate a cărui proliferare, sub comandă gonadotropinică, determină hiperemia ovarului cu puţin timp înainte de ovulaţie şi poate o creştere secundară bruscă a presiunii intraovariene, care au ca rezultat depolimerizarea mucopolizaharidelor din peretele folicular. Acidul hialuronic şi acidul condroitinsulfuric, a căror rată de sinteză creşte progresiv în folicul în cursul maturaţiei, încetează să se sintetizeze imediat înainte de ovulaţie. S-a descris o enzimă foarte asemănătoare cu hialuronidaza testiculară, prezentă preovulator în lichidul folicular, şi s-a putut provoca ruptura foliculară, similară ovulaţiei, prin injectarea de colagenază bacteriană în antrul unor foliculi maturi.

Procesul începe printr-o mică disociere a epiteliului germinativ de pe suprafaţa ovarului, sub acţiunea capişonului de celule tecale de pe foliculul matur, şi prin această soluţie de continuitate epitelială herniază granuloasa. Imediat după aceea se produce ruptura foliculului, care are ca urmare scăderea bruscă a presiunii intrafoliculare şi eliminarea lichidului folicular şi a ovulului înconjurat de celulele coroanei radiate, care se desfac de restul granuloasei la nivelul istmului. Apoi pereţii foliculari se retractează prin plicaturarea straturilor granuloasei, iar în teaca internă se produc rupturi de vase mici care determină o abundentă hemoragie intercelulară. Stoma foliculară se operculează printr-un dop fibrinos şi astfel foliculul rupt îşi începe evoluţia spre corpul galben.

Corpul galben începe să se dezvolte prin încărcarea cu lipide a celulelor poliedrice mari din teaca internă — celule tecale luteinizate — care apar încă înainte de ruptura foliculară. Într-un moment imediat următor începe încărcarea lipidică a celulelor granuloase, care este mai redusă decît a celulelor tecale, din cauza vascularizaţiei mai sărace. Stadiul următor de evoluţie a corpului galben începe la trei zile după ruptura foliculară, cînd numeroase capilare sanguine pătrund din teaca internă în granuloasă. Celulele granuloase se restructurează complet prin creşterea lor în dimensiuni şi modificarea formei, care devine poliedrică. Microscopia electronică a demonstrat că prin luteinizare reticulul endoplasmic devine foarte abundent şi negranular, alcătuit din numeroase vezicule mici, apar numeroase mitocondrii, lizozomi şi ribozomi, precum şi picături sudanofile, care au forma unor mase osmiofile alipite de mitocondrii (51). În ziua a opta de la ovulaţie corpul galben atinge maturitatea, fiind caracterizat prin grosimea maximă a stratului granulos colorat galben şi prin vacuolizarea celulelor sale, concomitent cu involuţia celulelor tecale. Dubreuil (1962) a propus pentru această formaţiune denumirea de corp progestativ şi pe aceea de corp gestativ pentru corpul galben de sarcină. La om şi la numeroase alte mamifere evoluţia corpului progestativ în corp gestativ se face fără tranziţie (127).

Studii histochimice au demonstrat activitatea intensă a corpului progestativ prin reacţii pozitive pentru grupările carbonil, în special în celulele granuloase, pentru glicerofosfataze alcaline, în corpul galben în curs de maturizare, şi acide, în corpul galben matur. Meyer şi colab. (1945) considerau activitatea adenozintrifosfatazică un indicator al activităţii corpului galben, iar Botella-Llusia a demonstrat o activitate intensă a fosfatazei alcaline, localizată perivascular, în corpul progestativ în stadiul de vascularizare (20).

În cazul cînd nu survine sarcina, corpul progestativ începe să regreseze între zilele 10—12 de la ovulaţie: celulele granuloasei degenerează, nucleii suferă procese de picnoză şi carioliză, iar citoplasma suferă degenerescenţa hialină; celulele tecale persistă, dar teaca este invadată progresiv de ţesut conjunctiv fibros.

Durata de viaţă a corpului progestativ la om este de 10—14 zile, după care el se transformă în *corpus albicans*. La unele specii (şobolan) se poate obţine prelungirea vieţii corpului galben prin diferite mijloace, cum ar fi acuplarea infecundă. Rezultă o stare fiziologică deosebită, care nu apare la specia umană, numită *pseudogestaţie;* la om poate fi indus un proces oarecum asemănător din unele puncte de vedere prin administrarea unor progestative de sinteză.

Corpus albicans reprezintă ţesutul conjunctiv cicatriceal rezultat din atrofia corpului progestativ, care persistă nedefinit în hilul ovarului, deşi s-au descris cazuri în care dispare fără urmă. Studii foarte amănunţite au arătat că aproximativ jumătate din foliculii prezenţi în ovar sînt într-un stadiu de *atrezie*.

Rajakoski (1960) descrie patru tipuri de atrezie:

— primul tip apare în principal la foliculii primordiali şi constă în degenerescenţa ovocitului prin autoliză şi dispariţia foliculului fără urme în stroma ovarului; acest tip de atrezie este neobişnuit;

— tipul al II-lea debutează prin hialinizarea zonei *pellucida*, iar apoi se produc degenerarea şi dispariţia celulelor foliculare; acest tip de atrezie apare la foliculii de pînă la 1—2 mm diametru;

— tipul al III-lea de atrezie afectează iniţial peretele foliculilor de 2—6 mm diametru; întîi degenerează celulele granuloasei, prin picnoză şi dispersie în lichidul folicular, apoi elementele ţesutului conjunctiv tecal se întind în interior pînă umplu lumenul. *Cumulus*-ul *proliger* şi ovocitul degenerează dispărînd din *zona pellucida*, care, prin coalescenţă cu fibrele de colagen, formează o membrană hialină plicaturată;

— tipul al IV-lea de atrezie, denumit şi „atrezie chistică", are o evoluţie asemănătoare cu tipul precedent, cu excepţia faptului că nu se formează membrana hialină şi teaca nu suferă modificări fibrotice.

Mecanismele care produc diferitele tipuri de atrezie şi semnificaţia atreziei în relaţie cu funcţiile ovariene nu sînt cunoscute. Modificările preovulatorii tardive ale foliculului matur seamănă întrucîtva cu unele aspecte ale modificărilor atrezice precoce din tipurile al III-lea şi al IV-lea, iar atrezia parţială dintr-un folicul matur contribuie, teoretic vorbind, la formarea corpilor galbeni chistici la unele mamifere (141).

La femeie şi la primate foliculii atrezici pot fi observaţi sub forma unei cicatrice care persistă mai multe luni. Celulele acestor foliculi au foarte probabil o activitate funcţională, alcătuind „glanda interstiţială" a ovarului, cu rol andropoietic. Argumente în acest sens sînt: activitatea fosfatazică la fel de intensă la acest nivel ca şi în corpul progestativ şi variaţiile acestei structuri în diferite stări fiziologice şi patologice legate de andropoieza ovariană.

Ciclul endocrin ovarian

Ovarul, ca şi celelalte două glande endocrine de origine celomică (corticosuprarenala şi testiculul) şi ca şi sinciţiotrofoblastul placentar, secretă hormoni cu structură sterolică. Cercetările din ultimii 15 ani demonstrează că între mecanismele de sinteză hormonală în aceste glande nu există deosebiri esenţiale calitative, ci că sinteza are loc după o schemă comună. Diferenţele dintre produşii de secreţie sînt determinate de activitatea diferită a anumitor enzime în diversele ţesuturi secretorii, ceea ce are ca urmare dirijarea sintezelor şi/sau stoparea lor la unul sau altul dintre produşi, care se elimină în circulaţie sub formă de produşi finali ai glandei respective (4). Trunchiul comun al căii de sinteză explică interrelaţiile dintre produşii intermediari şi asemănările structurale dintre produşii „finali" de secreţie ai glandelor amintite: estrogenii, progestagenii şi androgenii minori în ovar, testosteronul în testicul, glucocorticoizii, mineralocorticoizii şi androgenii în corticosuprarenală. Diferenţe similare există şi între compartimentele secretorii ale ovarului la femeia matură: granuloasa şi teaca internă alcătuiesc *compartimentul folicular*, care secretă în principal estrogeni, granuloasa luteinizată şi teaca luteinizată constituie *compartimentul corpului galben*, care secretă în principal progestageni, iar „glanda interstiţială" reprezintă *compartimentul stromal*, care secretă mai ales androgeni (28, 31).

Structura chimică şi nomenclatura hormonilor steroizi ovarieni

Sterolii sexuali naturali au la bază nucleul *steranului* (ciclopentanoperhidrofenantren), alcătuit din 3 inele cu cîte 6 atomi de carbon *A*, *B* şi *C* şi un inel *D* cu 5 atomi de carbon. Gradul de saturare a inelelor este diferit în diverşii compuşi. Toţi compuşii au la C_{10} şi C_{13} cîte o grupare metil, notată C_{19} şi respectiv C_{18}, totdeauna în poziţia β; estrogenii fac excepţie, deoarece lipseşte gruparea C_{19}, ataşată la C_{10}. Din cauza complexităţii şi a posibilităţilor de asimetrie din moleculă există numeroşi stereoizomeri potenţiali: fiecare inel poate fi în poziţie cis sau trans faţă de cel alăturat; la sterolii sexuali naturali între ciclurile *B*/*C* şi *C*/*D* există numai forma trans, în timp ce între ciclurile *A*/*B* există ambele forme:

— *A*/*B* trans (sau allo), situaţie în care atomul de hidrogen de la C_5, situat sub planul moleculei, în poziţia α, se leagă cu linie punctată şi este de partea opusă metilului C_{19}; nucleul de bază care rezultă se numeşte *androstan;*

— *A*/*B* cis (sau normal), situaţie în care atomul de hidrogen de la C_5,

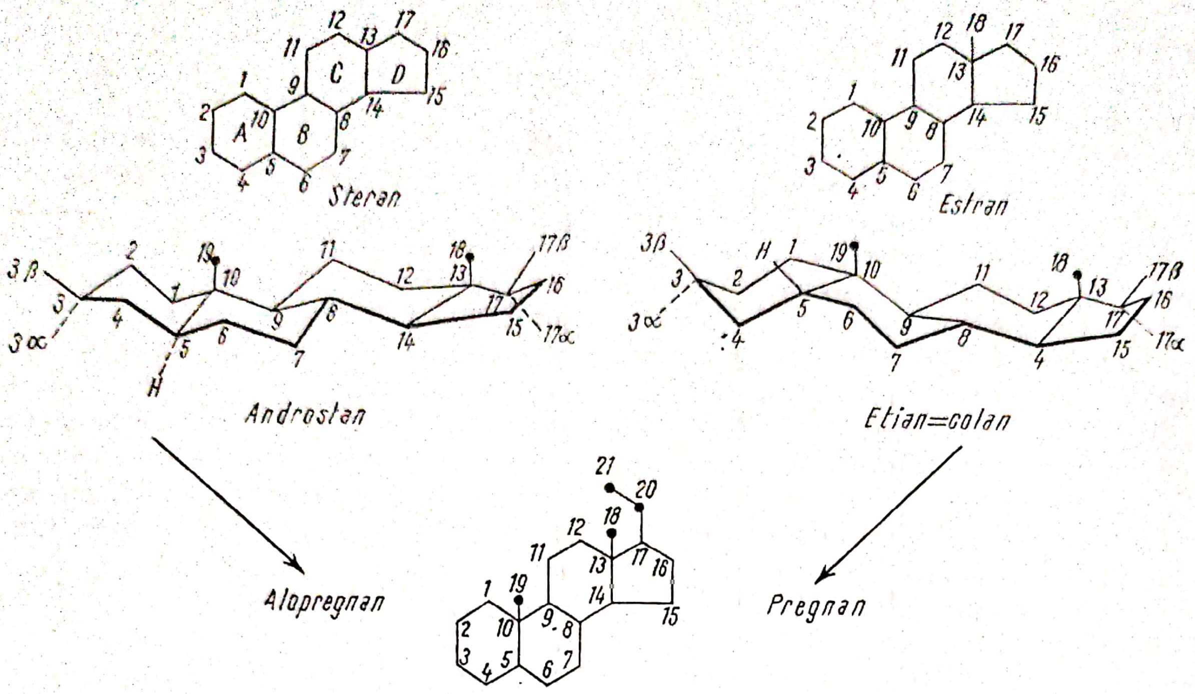


Fig. 8 — Formulele sterice ale principalilor nuclei constitutivi ai sterolilor gonadici, cu unele dintre posibilităţile de stereoizomerie (explicaţii în text).

situat deasupra planului moleculei, în poziţia β, se leagă cu linie continuă şi este de aceeaşi parte cu metilul C_{19} faţă de planul moleculei; nucleul de bază astfel rezultat se numeşte *etian* sau *colan* (Fig. 8).

În situaţia în care la C_{17} se află legat un radical etil, nucleul de bază care rezultă poartă numele de *allopregnan*, dacă provine din structura 5α *A/B* trans a androstanului, şi *pregnan* dacă provine din structura 5β *A/B* cis a etianului. Ciclul în care lipseşte metilul C_{19} legat de C_{10} poartă numele de *estran*, iar atunci cînd în plus inelul *A* este aromatic, ca în estrogenii naturali, rezultă *estratrienul.*

În funcţie de poziţia radicalului hidroxil de la C_3, sterolii pot să aparţină seriei α sau trans, în care radicalul OH este situat sub planul moleculei, opus faţă de C_{19} (se leagă cu linie punctată), sau seriei β sau cis, în care radicalul OH este situat deasupra planului moleculei, de aceeaşi parte cu C_{19} (se leagă cu linie continuă).

În concluzie, denumirea chimică a unui hormon sterolic trebuie să cuprindă ciclul de bază, seria de izomerie, numărul şi poziţia dublelor legături (en), natura şi locul substituenţilor (ol pentru radicalul hidroxil, ceto sau on pentru radicalul cetonic, al pentru radicalul carbonilic) (55, 88).

În cadrul nomenclaturii chimice a sterolilor se mai utilizează unele prefixe: NOR indică eliminarea unei părţi din moleculă (19-nortestosteron înseamnă testosteron fără C_{19}); HOMO indică o adiţie la ciclu (D-homotestosteron este testosteronul cu un ciclu *D* constituit din 6 atomi de carbon); SECO indică deschiderea unui ciclu (1-2 seco-5α-androstan desemnează deschiderea ciclului *A* al androstanului între C_1 şi C_2); EPI sau IZO indică inversiunea unui substituent din seria α cu omologul său din seria β sau invers (46).

De obicei, compuşii sterolici principali se desemnează printr-un nume uzual care este mai simplu şi mai cunoscut decît denumirea chimică. De exemplu:

colesterol = Δ_5-colesten-3β-ol,
estradiol = $\Delta_{1,3,5\,(10)}$-estratrien-3,17β-diol,
estronă = $\Delta_{1,3,5\,(10)}$-estratrien-3-ol-17-on,
estriol = $\Delta_{1,3,5\,(10)}$-estratrien-3,16α, 17β-triol
progesteron = Δ_4-pregnen-3,20dion,
testosteron = Δ_4-androsten-17β-ol-3-on etc.

Sinteza steroizilor ovarieni

Precursorul imediat al sintezei de hormoni sterolici este colesterolul preluat din fondul metabolic comun, sau sintetizat *de novo*, *in situ*, pornind de la acetatul activ. Colesterolul se găsește stocat în picăturile lipidice intracitoplasmatice sub formă de ester al acizilor grași cu catenă lungă sau este sintetizat în reticulul endoplasmic al tuturor celulelor ovariene.

Sinteza *de novo* a colesterolului se face în mai multe etape, care au loc în fracțiunea microsomală a ultracentrifugatului celular (deci în reticulul endoplasmic) și în citosol. Prin studii cu acetat marcat radioactiv s-a demonstrat că, inițial, din acetil-CoA se sintetizează mevalonat, trecînd prin stadiile de acetoacetil-CoA, β-hidroxi-β-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) sub influența enzimelor tiolază, HMG-CoA-sintetază și HMG-CoA-reductază. Apoi, mevalonatul, compus cu 6 C, formează o unitate izoprenoidă, prin pierderea unei molecule de CO_2, avînd ca etape intermediare mevalonat-5-fosfatul, mevalonat-5-pirofosfatul, mevalonat-3-fosfo-5-pirofosfatul, izopentenilpirofosfatul, 3,3-dimetilalilpirofosfatul, geranilpirofosfatul, farnesilpirofosfatul; reacțiile sînt catalizate de numeroase sisteme enzimatice, dintre care nu toate au fost caracterizate complet pînă în prezent. Unitatea izoprenoidă este piatra de construcție a scualenului, din care se sintetizează un sterol înrudit, numit lanosterol, care, la rîndul său, se transformă în colesterol, prin pierderea a 3 grupări metil, în mai multe etape succesive: 4-desmetillanosterol, zimosterol, $\Delta_{7,24}$-colestadienol, desmosterol (24-dehidrocolesterol).

Sinteza hormonilor ovarieni din colesterol are loc în trei etape consecutive (Fig. 9):

1. **Formarea Δ_5-pregnenolonului din colesterol** se produce printr-o secvență de reacții care evoluează mai ales în mitocondrii și constau din clivarea catenei laterale a colesterolului între C_{20} și C_{22}, determinînd apariția, ca produs secundar, a unei molecule de acid izocaproic cu 6 atomi de carbon. În aceste reacții sînt implicate trei sisteme enzimatice complexe: 20α-hidroxilaza, 22ε-hidroxilaza, împreună alcătuind fracțiunea numită „*mixed function oxydases*“ și 20-22-desmolaza. Acțiunea hidroxilazelor necesită ca donator de electroni NADPH, provenit din ciclul Krebs sau din dehidrogenarea extramitocondrială a glucoză-6-fosfatului, precum și prezența oxigenului molecular. Etapele intermediare ale acestei secvențe metabolice sînt: 20α-hidroxicolesterol, 20α, 22ε-dihidroxicolesterol. Pregnenolonul (Δ_5-pregnen-3β-20on) este pivotul de la care pleacă sinteza tuturor celorlalți steroli. S-a demonstrat că el poate fi sintetizat în organism și direct din acetat, fără să mai treacă prin etapa de colesterol, probabil prin intermediul 24-dehidrocolesterolului, dar această cale are o pondere minoră în țesutul ovarian normal.

2. **Formarea sterolilor cu 19 atomi de carbon** din pregnenolon necesită trei grupe de enzime, localizate în special în membranele reticulului endoplasmic neted. Un prim complex enzimatic este alcătuit din 3β-hidroxisteroiddehidrogenază și $\Delta_5-\Delta_4$-steroid-izomerază. Dehidrogenaza care transformă gruparea 3β-OH în 3CO este prezentă în toate celulele steroidogene, are acțiune ireversibilă și necesită drept coenzimă NAD, furnizat de o $NADH_2$-oxidază ascorbatdependentă, consecutiv scăzînd conținutul ovarian în acid ascorbic. $\Delta_5-\Delta_4$-izomeraza transferă

dubla legătură dintre carbonii 5—6 (Δ_5) între carbonii 4—5 (Δ_4).

În această etapă metabolică mai sînt implicate 17α-hidroxilaza, prezentă tot în fracţiunea microsomială, care cuplează un radical hidroxil la C17, utilizînd oxigenul molecular şi avînd drept coenzimă NADP, precum şi 17—20-desmolaza, care scindează lanţul lateral între C17 şi C20, formînd un compus cu 19 C dintr-un compus cu 21 C.

Transformarea Δ_5-pregnenolonului în steroli cu 19 C, care sînt androgenii, decurge pe două căi, în funcţie de secvenţa acţiunii enzimelor suscitate:

— *calea* Δ_4, în care acţionează, iniţial, complexul enzimatic 3β-hidroxisteroiddehidrogenaza + Δ_5-Δ_4-steroid-izomeraza şi, ulterior, 17α-hidroxilaza şi 17—20-desmolaza, are secvenţa: Δ_5-pregnenolon → progesteron → 17α-hidroxiprogesteron → Δ_4-androstendion;

— *calea* Δ_5, în care prima acţionează 17α-hidroxilaza, apoi 17—20-desmolaza şi, în sfîrşit, complexul dehidrogenază + izomerază, are secvenţa: Δ_5-pregnenolon → 17α-hidroxipregnenolon → dehidroepiandrosteron → Δ_4-androstendion.

Ambele căi metabolice sînt active în ovarul normal, dar ponderea lor este diferită în funcţie de compartimentul secretor: în celulele tecale şi în stroma ovariană predomină calea Δ_5, în timp ce în celulele granuloase predomină calea Δ_4, aspect determinat de diferenţele activităţilor enzimatice între aceste compartimente (78, 118).

3. **Sinteza sterolilor cu 18 C din Δ_4-androstendion** este o secvenţă metabolică necesitînd două grupe de enzime localizate în reticulul endoplasmic al celulelor secretorii ovariene. Primul grup — 17β-hidroxisteroiddehidrogenaza — care are drept coenzimă NAD,

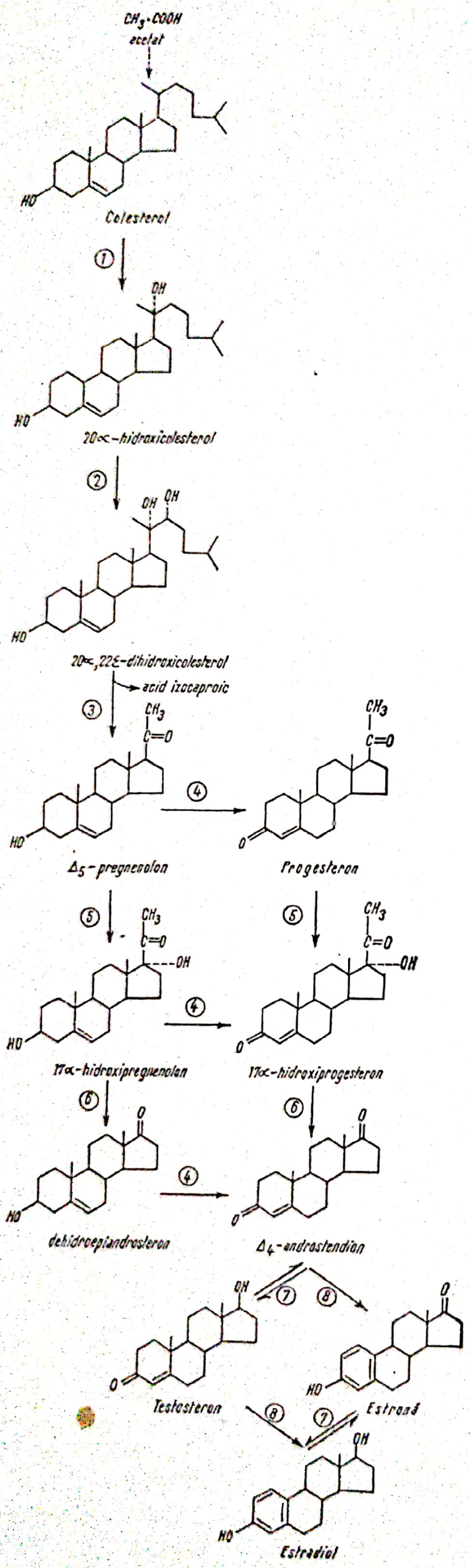

$CH_3 \cdot COOH$
acetat
HO
Colesterol
①
OH
HO
20α-hidroxicolesterol
②
OH OH
HO
20α,22ξ-dihidroxicolesterol
acid izocaproic
③
CH_3
C=O
HO
Δ_5-pregnenolon
④
CH_3
C=O
O
Progesteron
⑤
CH_3
C=O
OH
HO
17α-hidroxipregnenolon
④
⑤
CH_3
C=O
OH
O
17α-hidroxiprogesteron
⑥
O
HO
dehidroepiandrosteron
④
⑥
O
O
Δ_4-androstendion
OH
⑦
⑧
O
O
Testosteron
HO
Estronă
⑧
⑦
OH
HO
Estradiol

Fig. 9 — Etapele sintezei ovariene a sterolilor sexuali (reprodusă după E. Lacroix şi I. Leusen).

transformă radicalul carbonil din C17 în radical hidroxil; această reacţie este reversibilă şi determină sinteza de testosteron din Δ_4-androstendion sau de estradiol din estronă. Al doilea grup enzimatic, numit convenţional „enzimă de aromatizare“, determină eliminarea grupului metil C19 şi aromatizarea inelului *A* al moleculei. Sinteza estrogenilor din androgeni implică, în realitate, trei etape distincte catalizate de „enzima de aromatizare“ în prezenţa oxigenului şi a NADPH: 19-hidroxilare la 19-hidroxitestosteron sau 19-hidroxiandrostendion, 19-oxidare la derivaţi cetonici şi lioliza aldehidică pentru înlăturarea grupului cetonic C19 şi producerea aromatizării inelului *A*. Sub acţiunea „enzimei de aromatizare“, Δ_4-androstendionul se transformă în estronă, iar testosteronul, rezultat din acţiunea dehidrogenazei asupra Δ_4-androstendionului, se transformă în 17β-estradiol. Au fost identificate două căi metabolice şi în această etapă, după cum se produce mai întîi dehidrogenarea sau aromatizarea: prima cale merge de la Δ_4-androstendion, prin testosteron, pînă la estradiol, iar a doua cale merge de la Δ_4-androstendion, prin estronă, pînă la estradiol.

În afara acestui trunchi comun major al sintezei sterolice, în incubatele de corticosuprarenală, de granuloasă, teacă sau stromă ovariană s-au mai pus în evidenţă, cu produşi marcaţi, numeroase substanţe chimice înrudite, care apar ca produşi intermediari şi al căror rol fiziologic nu este exclus, dar nici precizat pînă în prezent. Studii actuale se axează în special pe determinări legate de conjugaţii sulfataţi — DHEAS — şi Δ_5-androsten-3β-17β-diol-sulfat — care, deşi iniţial se susţinea că pot să apară numai în corticosuprarenală, au fost identificaţi şi în incubatele de ovar *in vitro* (135).

Compartimentele funcţionale

După cum s-a menţionat înainte, ovarul uman normal poate fi considerat ca fiind format din trei *compartimente funcţionale:* foliculul, corpul progestativ şi stroma ovariană, fiecare din ele avînd un *pattern* propriu de sinteză sterolică. Argumente indirecte desemnează foliculul ca producător major de steroli în faza preovulatorie a ciclului ovarian şi corpul progestativ — în faza luteală. Nu s-a precizat dacă activitatea secretorie a stromei ovariene, adică a aşa-numitei „glande interstiţiale“ a ovarului, are variaţii ciclice (31).

Foliculul ovarian în creştere reprezintă sursa majoră, dar nu unică, de estrogeni (17β-estradiol şi estronă). Producerea optimă a acestor steroli implică participarea ambelor componente celulare — granuloasa şi teaca internă — deşi anterior se atribuia rolul major tecii interne. În ambele tipuri de celule s-a pus în evidenţă prezenţa tuturor enzimelor care intervin în sinteza sterolică, dar deoarece 17α-hidroxilaza şi 17—20-desmolaza se găsesc în cantitate mică în celulele granuloasei, dar sînt abundente în celulele tecii interne, în timp ce 17β-dehidrogenaza abundă în celulele granuloase şi este în cantitate mică în teaca internă, sinteza se face predominant pe calea Δ_4 în celulele granuloase şi pe calea Δ_5 în celulele tecale. Aceste restricţii, impuse de concentraţiile enzimatice diferite, fac ca sinteza de Δ_5-pregnenolon să se realizeze predominant în granuloasă, de unde acest produs trece în cea mai mare parte în celulele tecale, unde se metabolizează pe calea Δ_4 pînă la Δ_4-androstendion. Acesta nu poate fi metabolizat la testosteron în cantitate semnificativă, din cauza lipsei din celulele tecale a

17β-hidroxisteroiddehidrogenazei şi de aceea reacţia respectivă are loc predominant în celulele granuloase. În ambele tipuri celulare, procesul continuă apoi pînă la 17β-estradiol (Fig. 10).

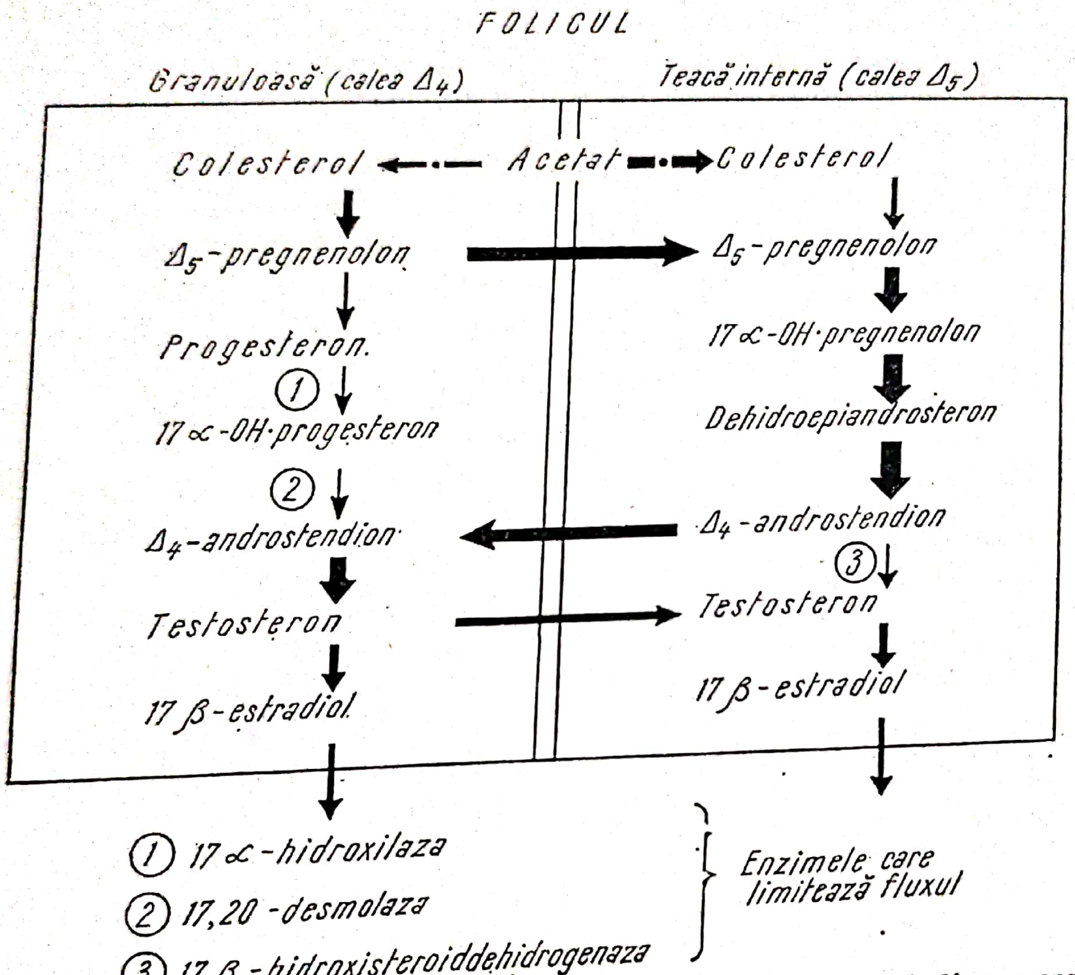

FOLICUL
Granuloasă (calea Δ4)
Teacă internă (calea Δ5)
Colesterol
Acetat
Colesterol
Δ5-pregnenolon
Δ5-pregnenolon
Progesteron
17α-OH·pregnenolon
①
17α-OH·progesteron
Dehidroepiandrosteron
②
Δ4-androstendion
Δ4-androstendion
③
Testosteron
Testosteron
17β-estradiol
17β-estradiol
① 17α-hidroxilaza
② 17,20-desmolaza
③ 17β-hidroxisteroiddehidrogenaza
Enzimele care limitează fluxul

Fig. 10 — Căile sintezelor sterolice în compartimentul folicular ovarian, cu indicarea enzimelor care limitează (şi dirijează) fluxul (reprodusă după E. Lacroix şi I. Leusen).

Corpul progestativ uman este caracterizat prin concentraţii enzimatice asemănătoare celor din foliculii ovarieni în creştere, numai că, din motive neclare la ora actuală, contingentul major de Δ_5-pregnenolon sintetizat în granuloasa luteinizată, în loc să treacă în celulele tecale luteinizate, este transformat *in situ* în progesteron şi eliminat ca atare în circulaţie. Din incubatele de corp progestativ s-au izolat numeroşi produşi hormonali: progesteron, 20α-hidroxipregn-4-en-3-on, 17α-hidroxiprogesteron, androstendion, estradiol, estronă şi urme greu identificabile de DHEA; aceasta confirmă încă o dată sărăcia mare a corpului progestativ în compuşi ai căii Δ_5 (DHEA de exemplu) (fig. 11).

Stroma ovariană reprezintă cu mare probabilitate sursa majoră de androgeni ovarieni. În acest ţesut cu structură şi origine heterogenă se găsesc toate sistemele enzimatice care intervin în sinteza sterolilor ovarieni, cu excepţia „enzimei de aromatizare", care se găseşte în cantitate minimă. Procesul de sinteză evoluează predominant pe calea Δ_5, ceea ce determină eliminarea în circulaţie a DHEA, Δ_4-androstendion și testosteron, sinteza neputînd continua mai departe spre estrogeni, din cauza restricției enzimatice mai sus citate. Nu se știe însă de ce nu se elimină în circulație și progesteron sau 17α-hidroxiprogesteron, care apar probabil în etapele intermediare (Fig. 12).

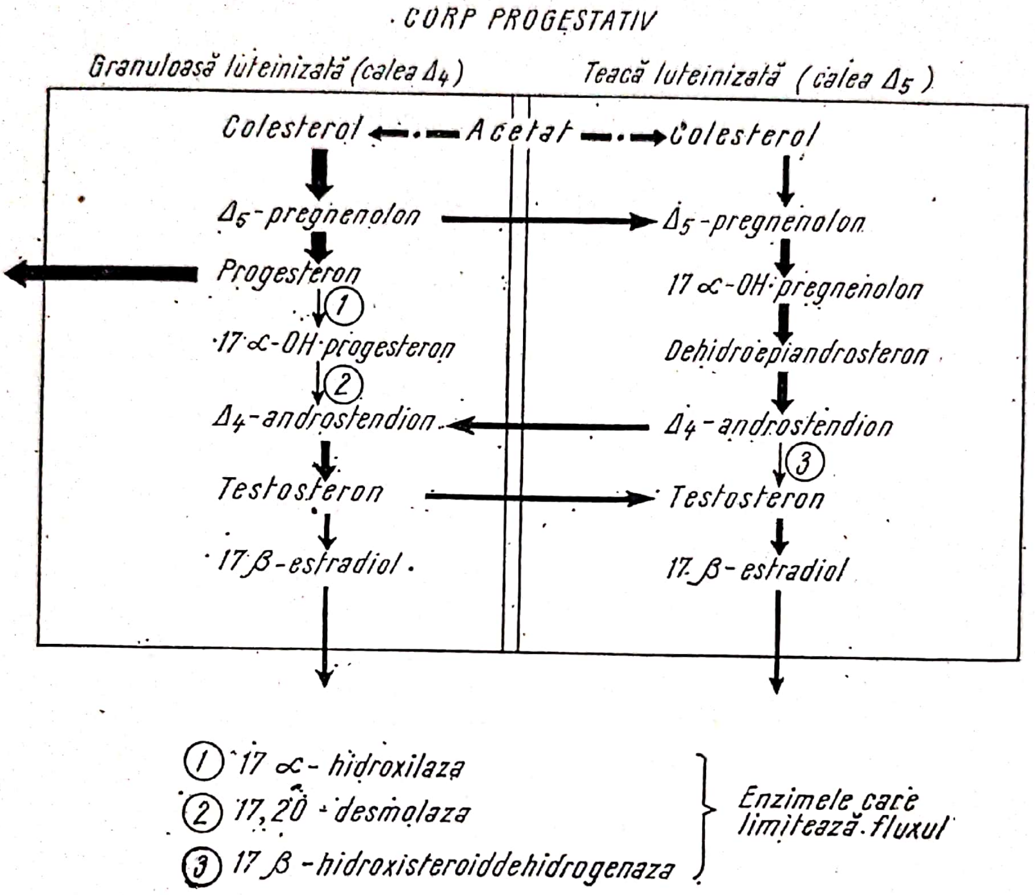

CORP PROGESTATIV
Granuloasă luteinizată (calea Δ4)
Teacă luteinizată (calea Δ5)
Colesterol
Acetat
Colesterol
Δ5-pregnenolon
Δ5-pregnenolon
Progesteron
17α-OH-pregnenolon
1
17α-OH-progesteron
Dehidroepiandrosteron
2
Δ4-androstendion
Δ4-androstendion
3
Testosteron
Testosteron
17β-estradiol
17β-estradiol
1 17α-hidroxilaza
2 17,20-desmolaza
3 17β-hidroxisteroiddehidrogenaza
Enzimele care limitează fluxul

Fig. 11 — Căile sintezelor sterolice în compartimentul corpului progestativ ovarian, cu indicarea enzimelor care limitează (și dirijează) fluxul (reprodusă după E. Lacroix și I. Leusen).

Hormonii ovarieni

Sinteza ovariană de hormoni sterolici nu se reflectă direct în concentrațiile lor plasmatice, din cauză că în dinamica sintezei și metabolismului intervin fenomene de distribuție și interconversiune în diferite organe periferice, care, la rîndul lor, sînt modificate de factori externi și interni. *Rata de secreție* definește cantitatea de hormon care intră în circulație în unitatea de timp. Această rată de secreție este dificil de apreciat pentru steroizii sexuali din cauza multiplelor interconversiuni periferice, care fac să nu se poată vorbi de un *metabolit unic*. De aceea se studiază *rata de producție* a unui steroid, care este definită ca fiind cantitatea de hormon produsă din toți precursorii posibili, în toate țesuturile, pe unitatea de timp. Rata de producție poate fi măsurată fie prin metoda metabolitului urinar, fie prin metoda plasmatică. *Metoda metabolitului urinar* constă în determinarea cantității de metabolit urinar marcat și nemarcat

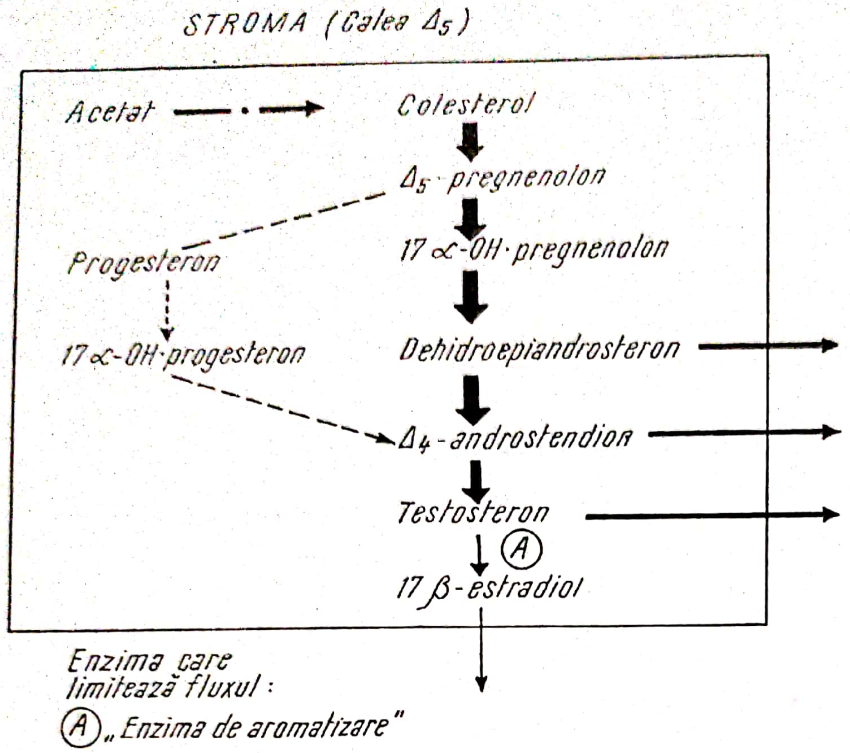


Fig. 12 — Căile sintezelor sterolice în compartimentul stromal ovarian, cu indicarea enzimei care limitează (şi dirijează) fluxul (reprodusă după E. Lacroix şi I. Leusen).

care se elimină după injectarea unei cantităţi cunoscute de hormon marcat radioactiv. *Metoda plasmatică* constă în perfuzarea în plasmă a unei cantităţi constante şi mici de hormon marcat şi determinarea *ratei clearance—ului metabolic*, care este volumul de plasmă complet şi ireversibil epurat de hormon. Rata de producţie a steroidului endogen este dată de raportul dintre rata *clearance*-ului metabolic şi concentraţia steroidului nemarcat din plasmă (70).

În continuare vor fi prezentate principalele trei grupe de hormoni ovarieni: estrogenii, progestagenii şi androgenii.

Estrogenii

Termenul de estrogeni desemnează o categorie de substanţe organice larg răspîndite în lumea animală şi vegetală, care, deşi diferite din punct de vedere chimic, exercită efecte fiziologice asemănătoare, producînd modificări proliferative caracteristice estrului la nivelul tractului genital feminin al vertebratelor în general şi al mamiferelor în special. Numele de estrogeni a fost dat de Allen şi Doisy care, în 1922, au descoperit un principiu ovarian activ în acest sens (estrina) şi au pus la punct un test biologic pentru dozarea lui, bazat pe creşterea greutăţii uterine la şobolanca castrată. Ulterior au fost izolaţi numeroşi alţi estrogeni naturali şi s-a sintetizat un mare număr de substanţe cu acţiune estrogenă, numite de Botella-Llusia *droguri estrogenice*, precum şi substanţe care contracarează efectele estrogenilor, numite *antiestrogeni.*

Estrogenii naturali

Diczfalusy şi colab. (1961, 1965) inventariază aproximativ 75 de estrogeni naturali, toţi avînd în structura lor nucleul estranic ca atare sau modificat chimic.

La om, cei mai importanţi estrogeni naturali sînt 17β-estradiolul, estrona şi estriolul, primul fiind considerat ca forma de secreţie principală a ovarului şi ca produs activ, în timp ce ceilalţi doi sînt consideraţi ca fiind cataboliţi, dotaţi de asemenea cu activitate biologică. În afara acestor trei hormoni principali s-au mai izolat numeroşi alţi produşi, obişnuit prezenţi în cantităţi reduse: *estrogenii 16-oxigenaţi*, dintre care, în afară de estriol, s-au mai izolat, mai ales în sarcină, numeroşi alţi izomeri — 16-epiestriol (16β, 17β-OH), 17-epiestriol (16α, 17α-OH), 16, 17-epiestriol (16β, 17α-OH), 16α- şi 16β-hidroxiestrona, 16-cetoestrona, 16-cetoestradiol-17β; *estrogenii substituiţi la* C_2: derivaţi 2-metoxi ai estronei, estradiolului şi estriolului, prezenţi în special în sarcină: *estrogenii substituiţi la* C_6 sînt corpi polari, solubili în apă, cu semnificaţie biologică neprecizată: 6-cetoestradiol şi 6α-OH-estriol; *estrogenii substituiţi la* C_{15}, tot prin hidroxilare, izolaţi la gravide; *estrogenii substituiţi la* C_{11} — 11β-OH-estronă şi 11β-OH-estradiol, interconvertibili *in vitro* etc. (46).

Formele circulante. Principalii estrogeni plasmatici, ale căror variaţii cantitative vor fi descrise la subcapitolul „Dinamica estrogenilor în ciclul sexual“, sînt 17β-estradiolul şi estrona. Produsul de secreţie major al ovarelor la femeia negravidă — 17β-estradiolul — este în echilibru în circulaţie cu estrona, datorită prezenţei 17β-hidroxisteroiddehidrogenazei, a cărei acţiune de interconversiune *in vitro* este reversibilă în funcţie de pH: la pH 10 se formează estronă, iar la pH 6,2 se formează estradiol. *In vivo*, echilibrul este deplasat spre estronă, deşi produsul major de secreţie şi produsul cel mai activ este estradiolul (46).

În plasmă, estrogenii circulă fixaţi pe proteine într-o proporţie apreciată diferit de autori între 70% (44) şi 97% (72). Estradiolul plasmatic este fixat în majoritate pe globulina transportoare a hormonilor sexuali (SHBG= *Sex Hormone Binding Globulin)*, identică cu proteina care leagă testosteronul (PLT = *Proteine Liant la Testostérone)*, cu afinitate de acelaşi ordin de mărime pentru estradiol şi testosteron, precum şi pentru alte substanţe cu structură 17-hidroxisteroidică, indiferent dacă au în moleculă substituenţi 5α sau duble legături Δ_4 ori Δ_5, sau inelul *A* aromatic. În schimb, SHBG are afinitate foarte mică pentru compuşii 17-ceto (androstendion şi estronă), precum şi pentru epimerii inactivi (epitestosteron şi epiestriol) sau pentru dietilstilbestrol. Metaboliţii 5α-reduşi, 17β-OH ai testosteronului (androstanolonul şi androstandiolii) sînt fixaţi cu afinitate mai mare decît testosteronul. Din punct de vedere chimic, SHBG este o globulină care prin metoda salificării se izolează în fracţiunea Cohn-IV (72), are o greutate moleculară de 52 000 şi, probabil, structură glicoproteică. Pornind de la premisa că SHBG are un singur situs de fixare pe moleculă, s-a calculat concentraţia sa plasmatică ca fiind de ordinul a 2—3 mg/l, ceea ce corespunde unei capacităţi de fixare de două-trei ori mai mare decît concentraţia normală a testosteronului la bărbat şi a estradiolului la femeie (9). Prin electroforeză în gel de agar s-a demonstrat că concentraţia plasmatică a SHBG creşte la ambele sexe de la naştere pînă la vîrsta de 1 an, pentru ca apoi să scadă pînă la valorile adultului, care sînt atinse la pubertate. Valorile la adult sînt semnificativ mai mari la femeie ($13{,}6 \pm 4{,}5 \times 10^8$ M/l) decît la bărbat ($7{,}5 \pm 3{,}0 \times 10^8$ M/l), iar după menopauză concentraţia scade la valorile găsite la bărbaţi. În timpul ciclului menstrual, concentraţia plasmatică a SHBG nu se modifică, în timp ce sarcina sau utilizarea contraceptivelor cu estrogeni măresc concentraţia ei de cinci-opt ori (144).

Există diferenţe de fixare a estrogenilor între diferite specii de mamifere; astfel la şobolan există o proteină plasmatică fixatoare de estradiol, care însă nu fixează şi testosteronul. Albumina fixează de asemenea diferiţi steroizi cu o constantă de afinitate de ordinul a 10^4—$10^6 M^{-1}$ la 4°C. Nu s-au făcut studii asupra fixării steroizilor sulfo- sau glucuronoconjugaţi, deşi T. Kawai (72) consideră că şi aceştia circulă în plasmă tot legaţi de proteine.

Metabolismul intermediar al estrogenilor. Estrogenii sînt distruşi de ficat, de organele-ţintă — în special miometrul — şi de rinichi, aceste organe avînd însă şi rol de reactivare a unor produşi estrogenici. Ficatul are rol major în inactivarea estrogenilor, fapt reieşit din cercetări în care s-a incubat estradiol cu homogenate de ţesut. S-a mai demonstrat că transplantele de ovar în teritoriul drenat de vena portă sînt biologic inactive şi că concentraţia în estrogeni a sîngelui din vena suprahepatică este semnificativ mai mică decît în venele periferice. Procesul de inactivare are loc mai ales în microsomii celulelor hepatice, capacitatea de inactivare a estradiolului marcat fiind direct proporţională cu conţinutul hepatic în NADPH. Inactivarea constă în conversia estradiolului în estronă şi estriol, sub acţiunea unei estrinaze activată de progesteron. Cercetări experimentale cu estrogeni marcaţi au arătat că în ţesutul hepatic sensul conversiei estronă-17β-estradiol este în funcţie de echilibrul cantitativ dintre cele două substanţe marcate injectate, iar mărimea conversiei depinde de sex, fiind mai mare la femele decît la masculi (12). Estrona şi estriolul sînt eliminaţi în cea mai mare parte în intestin după glucuronoconjugare sau sulfoconjugare, sau sînt convertiţi în acizi biliari. O parte din conjugaţii estrogenici sînt reabsorbiţi din intestin şi, după deconjugare în enterocit, ajung pe calea venei porte din nou în ficat unde, în funcţie de nevoile de moment ale organismului, sînt fie reactivaţi şi trecuţi în circulaţia generală, fie eliminaţi din nou în bilă. Ficatul are deci un rol central în metabolismul estrogenic, prin procesele de activare-dezactivare şi prin ciclul entero-hepatic. Alterarea acestui mecanism în ciroza hepatică explică unele din simptomele de hiperestrogenie care apar la bărbaţi, prin conversie periferică a androgenilor în estrogeni; un studiu recent demonstrează că producţia hepatică de estronă din androstendion este de 87 ± 13 µg/24 ore la cirotici faţă de 35 ± 9 µg/24 ore la bărbaţii normali, iar producţia hepatică de estradiol din testosteron este de 115 ± 32 µg/24 ore la cirotici, faţă de 50 µg/24 ore la bărbaţii normali (141).

Prin incubare cu estronă şi estradiol marcate *in vitro* s-a demonstrat că şi în fragmentele de corticală renală umană există echipamentul enzimatic pentru interconversiunea celor doi estrogeni şi că procesul are o rată de aproximativ 60%; de asemenea, rinichiul realizează atît sulfo- cît şi glucuronoconjugarea produşilor hormonali radioactivi adăugaţi în mediul de incubare în proporţie de 2—22% (148).

Sinteza estrogenilor este posibilă şi probabilă şi în alte organe decît în ovare şi corticosuprarenală, deoarece Goldzieher şi Farris (1967) au publicat cazul unei femei ovariectomizate şi adrenalectomizate care elimina cantităţi de 72 µg (72×10^{-5} g) estradiol/24 de ore.

Excreţia estrogenilor. În timp ce estrogenii circulă în sînge în principal sub formă de sulfoconjugaţi, forma lor de eliminare urinară şi biliară este aceea de glucuronoconjugaţi, fapt explicat prin diferenţele de *clearance* renal. În urină se găsesc, pe lîngă estronă şi estradiol, şi produşii de catabolism indicaţi în subcapitolul „Metabolismul intermediar al estrogenilor".

Mecanismul de acţiune al estrogenilor. Acţiunile estrogenilor implică interacţiunea cu o proteină care induce derepresia unei părţi din informaţia genetică codificată în ADN nuclear. În acest fel se sintetizează *de novo* ARN mesager (ARNm) şi este crescută sinteza proteică (9, 43, 96, 142). Acest mecanism de acţiune implică în primul rînd prezenţa la nivelul membranei celulare şi/sau în citosol a unui receptor specific care, după unii autori, ar fi identic cu proteina transportoare plasmatică (SHBG) (9). Cantitatea de receptor citosolic este maximă în faza secretorie a ciclului menstrual şi este invers proporţională cu cantitatea de estrogeni liberi din sînge, iar administrarea de doze farmacologice de estrogeni produce la animal o blocare a receptorilor.

În privinţa modului cum pătrunde molecula de estrogen în celulă, s-a sugerat că diferenţele dintre constantele de disociere ale complexelor proteină plasmatică-steroid şi proteină intracelulară-steroid sînt responsabile de influxul de hormon, dar recent acest mecanism este pus în dubiu de faptul că procesul de difuziune nu explică toate fenomenele observate. Alţi autori admit că transportul transmembranar al moleculei de estrogen se face printr-un proces selectiv, cu un transportor de natură protidică. Receptorul citosolic este foarte specific şi cu mare afinitate pentru estrogeni. La şobolan receptorul proteic din citosol are un coeficient de sedimentare care variază după autori de la 9,5 S la 4 S, probabil în funcţie de concentraţia ionică a lichidului de omogenizare, iar din endometrul uman s-a izolat o proteină receptoare citosolică cu coeficient de sedimentare 8 S— 9S (84).

Receptorul citosolic fixează estradiolul şi-l transferă prin membrana nucleară în nucleu, unde acesta se transformă într-un „complex receptor neonuclear", cu constantă de sedimentare 5 S. Unii autori admit că în nucleu estradiolul de pe complexul neonuclear este transferat pe o proteină cromatiniană nehistonică, care influenţează sistemul genic, iar după alţi autori complexul neonuclear ar modula direct sinteza de ADN (84).

Răspunsul la estradiol poate fi împărţit schematic într-un răspuns primar sau „semnalul", care se efectuează pe căi preexistente şi se declanşează printr-un situs situat la distanţă de genom (extragenomic), insensibil la acţiunea actinomicinei D, deci independent de sinteza *de novo* de ARN, şi un răspuns secundar sau „amplificarea", care implică modificarea transcripţiei informaţiei genetice în ARNm sintetizat *de novo*, sub influenţa unei polimeraze estrogeninduse, a cărei activitate este blocată în absenţa hormonului şi dereprimată în prezenţa acestuia (96).

Efecte pe organele-ţintă. Mecanismul de acţiune prezentat anterior permite presupunerea că estrogenii au în cea mai mare parte acţiuni morfogenetice, de stimulare a proliferării în organele aparatului genital, precum şi în alte aparate şi sisteme corelate cu funcţia de reproducere.

Asupra *ovarelor* estrogenii acţionează atît în sensul măririi ratei de creştere a foliculilor ovarieni, fapt demonstrat în culturi de ţesuturi, cît şi asupra corpului progestativ, a cărui viaţă o prelungeşte chiar şi la animalul hipofizectomizat. Aplicarea locală de estrogeni acţionează şi prin creşterea sensibilităţii foliculului ovarian la acţiunea gonadotropinelor endogene şi exogene.

Estrogenii, fixaţi în mod selectiv, produc modificări ale *mucoasei trompelor*, asemănătoare cu cele proliferative din endometru, crescînd înălţimea celulelor ciliate, mai ales în regiunea fimbriilor şi a ampulei superioare şi mai puţin în regiunea istmică; de asemenea, sub acţiunea estrogenilor celulele ciliate se hipertrofiază, se divid şi încep un proces activ de ciliogeneză. Castrarea produce atrofia rapidă şi dediferenţierea epiteliului oviductal, modificări reversibile prin tratament estrogenic (16). Estrogenii activează musculatura tubară, sub acţiunea lor la majoritatea mamiferelor, inclusiv la om, cresc numărul şi amplitudinea contracţiilor tubare, precum şi tonusul bazal al trompei. În plus, la unele specii estrogenii determină contracţia prelungită a sfincterului uterotubar, ceea ce permite menţinerea oului în oviduct un timp suficient pentru maturarea sa, precum şi pentru realizarea modificărilor prenidaţionale endometriale.

Estrogenii exercită efecte majore de creştere, asupra uterului, la animalele imature sau castrate uterul fiind hipoplazic sau atrofic. Mecanismul care mediază efectele estrogenilor pe uter nu este precizat. S-a sugerat că estrogenii acţionează prin creşterea fluxului sanguin uterin, cu creşterea secundară a presiunii parţiale a oxigenului, care determină o retenţie crescută de apă, glucoză, creşterea sintezei de acizi nucleici şi actomiozină. Unii autori au evidenţiat o activare a sistemului enzimatic de sinteză a glicogenului sub acţiunea estrogenilor. Toate aceste acţiuni fac ca sub stimul estrogenic musculatura uterină să sufere un proces de hiperplazie şi hipertrofie, să devină mai activă şi mai excitabilă la stimulul fiziologic, sub efect ocitocinic potenţialele de acţiune în fibrele individuale devenind mai frecvente, prin creşterea excitabilităţii musculare datorită modificării fixării Ca^{2+}.

Endometrul reprezintă la primate cel mai important şi mai sensibil receptor estrogenic. Estrogenii produc modificări proliferative, cu creşterea grosimii mucoasei, datorită creşterii tuturor elementelor structurale (glande, stromă şi vase). Glandele endometriale cresc în lungime disproporţionat de mult şi de aceea tind să devină tortuoase, epiteliul lor creşte în înălţime, iar nucleii se dispun la niveluri diferite, ceea ce conferă epiteliului glandular un aspect de pseudostratificare. În stroma endometrială cresc numărul şi dimensiunea celulelor, precum şi inbibiţia ţesutului cu apă. Estrogenii stimulează de asemenea creşterea arteriolelor spiralate ale endometrului, care devin progresiv mai tortuoase.

Colul uterin suferă, sub influenţa estrogenilor, modificări importante, care fac ca „glandele" din endocol să secrete o cantitate crescută de mucus, cu vîscozitate mai mare, cu un conţinut crescut în polizaharide, colagen şi NaCl, ceea ce determină o cristalizare specifică, cu aspect arborescent, asemănător „frunzelor de ferigă".

Vaginul reprezintă ţesutul-ţintă cel mai important al estrogenilor la rozătoare, unde se produce cea mai accentuată cornificare a epiteliului superficial. Cornificarea şi descuamarea epiteliului vaginal, deşi mai puţin evidente, sînt prezente şi la om şi la primate, iar în stratul bazal se constată creşterea numărului de mitoze şi a stocării de glicogen.

Vulva constituie un receptor estrogenic important, în special la maimuţă, la care sub stimulul estrogenic devine turgescentă. La om, aceste modificări sînt minime, în schimb sînt cunoscute efectele estrogenilor asupra dezvoltării labiilor şi asupra turgescenţei şi elasticităţii lor. Pilozitatea pubiană, ca şi celelalte caractere sexuale secundare care dau atributul „feminităţii", se dezvoltă sub influenţă mixtă estro-androgenică.

Glanda mamară constituie un alt receptor estrogenic important la femeie, respectivii hormoni fiind implicaţi în dezvoltarea canalelor galactofore, în timp ce dezvoltarea acinilor glandulari necesită — pe lîngă estrogeni — progesteron, prolactină, hormon de creştere şi, în mai mică măsură, hormoni tiroidieni şi corticosuprarenalieni.

Estrogenii sînt activi asupra *sistemului nervos central*. Ryan şi colab. (46) au demonstrat capacitatea hipotalamusului şi a sistemului limbic al şobolanului, iepurelui, maimuţei Rhesus şi omului de a aromatiza androgenii în estrogeni, proces care nu se produce în tot encefalul. În hipotalamus şi sistemul limbic s-au găsit receptori citosolici şi neonucleari pentru estradiol, ceea ce explică capacitatea de acţiune a estrogenilor la doze mai mici comparativ cu cele de androgeni. Fixarea şi metabolizarea estrogenilor în sistemul limbic constituie baza intervenţiei lor în comportamentul sexual. Implantarea unor cantități minime de estrogeni în aria suprachiasmatică a hipotalamusului anterior produce estrul la șobolanca ovariectomizată și crește libidoul la om. Estrogenii exercită de asemenea un rol modulator asupra eliberării hipotalamice de LRH (a se vedea „Gonadostatul"), printr-un sistem de *feedback* pozitiv sau negativ, variabil în cursul ciclului sexual.

Estrogenii influențează de asemenea morfologia și funcționalitatea unor *glande endocrine*. Astfel, sub influența lor crește dimensiunea hipofizei, iar la femelele de șobolan variațiile diurne ale secreției de hormoni corticosuprarenalieni, mai mari decît la masculi, dispar după castrare și sînt restabilite de tratamentul estrogenic. În răspunsul la agresiuni, femelele secretă o cantitate mai mare de ACTH decît masculii, iar estrogenii influențează creșterea zonei reticulate a corticosuprarenalei, probabil prin mecanism indirect și anume prin intensificarea secreției hipofizare de ACTH. De asemenea, estrogenii influențează și funcția tiroidiană, probabil tot prin intermediul sistemului de comandă hipotalamo-hipofizar, determinînd creșterea PBI și TBG, precum și a fixării tiroidiene a ^{131}I.

Efectele metabolice ale estrogenilor naturali s-au clarificat odată cu administrarea de estrogeni sintetici sub formă de asociații estro-progestative în scop contraceptiv (a se vedea „Estrogenii sintetici"). Estrogenii naturali exercită efecte metabolice net conturate, în parte directe, în parte mediate de acțiunea lor asupra altor glande endocrine.

Estrogenii produc retenție tisulară de apă prin creșterea osmolarității mediului extracelular, datorită retenției de sodiu. Acest aspect este mai evident în miometru, dar apare și în alte țesuturi în cazul excesului de estrogeni, determinînd edemele premenstruale.

Efectul diabetogen al estrogenilor, pe baza cercetărilor cu Mestranol, pare a fi determinat de creșterea secreției hipofizare de GH prin acțiunea hipotalamică de eliberare a RH respectiv; etinilestradiolul și Premarinul nu au efecte asemănătoare (131). Estradiolul scade lipemia și colesterolemia, deși stimulează sinteza de colesterol în sistemul reticulo-endotelial. Această acțiune antiaterogenă a estrogenilor este determinată de acțiunea asupra lipoproteinelor transportoare ale colesterolului circulant. Nivelul mai mare de estrogeni la femeie, comparativ cu bărbatul, este considerat a fi cauza incidenței mai scăzute a infarctului miocardic și a altor complicații ale bolii aterosclerotice (44). Estrogenii sînt de asemenea răspunzători de distribuția tipică pentru sexul feminin a paniculului adipos subcutanat (54).

În metabolismul fosfo-calcic estrogenii intervin mai ales prin reducerea excreției urinare a Ca^{2+} (101), dar și prin creșterea tramei proteice osoase, determinînd activarea fixării Ca^{2+} și secundar a fosforului în os. Aceste acțiuni au fost invocate pentru a explica patogenia osteoporozei secundară castrării și a celei care apare după menopauză.

Alte acțiuni ale estrogenilor sînt acelea asupra tegumentelor și mucoaselor, secundare probabil accentuării vascularizației și prin aceasta a ameliorării troficității acestor structuri. Estrogenii fluidifică secreția glandelor sebacee, efect antagonist testosteronului, și inhibează formarea comedoanelor (44).

În sfîrșit, menționăm efectul estrogenilor de inhibare a eritropoiezei prin scăderea captării fierului (20, 111).

Dinamica estrogenilor în ciclul sexual al femeii. În cursul ciclului sexual la femeie, estrogenii circulanți și urinari variază atît cantitativ cît și calitativ.

Estrogenii totali din sînge au valori foarte mici în primele zile ale ciclului menstrual, cresc cu 6—7 zile înainte de ovulaţie peste 10 pg/ml, iniţial lent, apoi din ce în ce mai rapid, ajungînd în faza foliculară tardivă la valori de 30—150 pg/ml. Cu aproximativ două zile înainte de ovulaţie şi cu aproximativ o zi înainte de vîrful preovulator al LH, estrogenii plasmatici cresc foarte rapid, atingînd valoarea maximă de 150—500 pg/ml. În primele 24 ore după ovulaţie, estrogenii scad rapid la valori de aproximativ 10 pg/ml, pentru ca apoi să înceapă din nou să crească lent, ajungînd la un nou vîrf de 30—200 pg/ml în jurul zilei a 21-a a ciclului menstrual. După această ultimă creştere estrogenii plasmatici scad, iniţial lent, apoi mai rapid şi cu una-două zile înainte de sîngerarea menstruală ajung la valori sub 10 pg/ml, care se vor menţine în timpul menstrei şi cîteva zile după aceea (48) (Fig. 19).

În cursul ciclului menstrual s-au descris şi variaţii calitative ale estrogenilor din sînge, caracterizate prin modificarea raportului estradiol-estronă, care, mai mic în prima parte a ciclului, creşte moderat ulterior, aspect explicat prin originea dublă a estrogenilor plasmatici. La femeia normală, o parte importantă din estrona plasmatică provine din conversiunea periferică a androstendionului secretat de corticosuprarenale. În timpul menstruaţiei şi un timp după aceea predomină estrona de provenienţă corticosuprarenaliană, deoarece contribuţia ovariană este redusă, iar ulterior foliculul în creştere secretă mai ales estradiol şi cantităţi minime de estronă, ceea ce are ca rezultat creşterea progresivă a raportului estradiol/estronă (109).

Estrogenii urinari prezintă de asemenea variaţii ciclice cantitative şi calitative în funcţie de stadiul ciclului menstrual, paralele cu concentraţia sanguină, dar de mai mică amplitudine şi cu o întîrziere de aproximativ 24 de ore faţă de aceasta. Astfel, la începutul ciclului cantităţile medii de estradiol/estronă/estriol sînt de 2/5/6µg/24 de ore, în perioada ovulaţiei ajung la 9/20/27 µg/24 de ore, pentru ca în perioada vîrfului din faza progestativă să scadă la valori medii de 7/14/22 µg/24 de ore. Raportul zilnic estradiol/estronă se menţine constant la valori 1:2, dar deşi raportul estriol/estronă + estradiol se menţine în jurul valorii 1, valoarea maximă a eliminărilor urinare de estriol întîrzie cu 24 de ore faţă de valoarea maximă mediociclică a eliminărilor de estradiol, ceea ce demonstrează că estriolul este un produs de metabolism extraovarian al estradiolului.

Estrogenii sintetici

Estrogenii sintetici sînt substanţe chimice cu structuri foarte variate. Unii dintre ei sînt apropiaţi ca structură de estrogenii naturali, dintre aceştia cei mai utilizaţi fiind *etinilestradiolul*, derivat din nucleul estratrien, şi compusul său etinilestradiol—3 metil-eter *(Mestranol)*. Etinilestradiolul administrat oral are activitate estrogenică de 50 de ori mai mare decît compuşii estrogenici hidrosolubili şi de 30 de ori mai mare decît benzoatul de estradiol injectat intramuscular. Metabolizarea acestor compuşi este predominant hepatică, ducînd în mare parte la derivaţi 2-hidroxi şi în mai mică măsură la derivaţi 2-metoxi şi 2-hidroxi-3-metil-eter (7). Mestranolul este activ în organism după demetilare, deci sub formă de etinilestradiol, procesul avînd loc în ficat, cu o rată de demetilare de 53,7±5,0%, ceea ce corespunde observaţiei clinice că Mestranolul are o activitate estrogenică de jumătate din aceea a etinilestradiolului (18).

Un alt grup de estrogeni sintetici sînt derivaţii stilbenului, hidrocarbură rezultată din unirea a două nuclee benzenice la un radical etilenic; din acest grup fac parte dioxidietilstilbenul sau *stilbestrolul* şi monobenzileterul său sau *monozolul*. Asemănătoare sînt produsele derivate din alte grupări mixte aromatice şi alchilate: dioxidietilenstilben (Dienestrol), dioxidietilstilben (Hexestrol) şi difenildietilpropan (Benzestrol).

Printre estrogenii sintetici mai menţionăm *derivaţii acidului alenolic* (acid hidroxinaftil-β-propionic), dintre care cel mai important este acidul dimetiletilalenolic, *derivaţii acidului doisinolic*, dintre care cei mai importanţi sînt acidul bisdehidrodoisinolic şi acidul metilbisdehidrodoisinolic. Tot estrogeni sintetici sînt şi trifeniltricloretilena şi trianisenul (TACE), precum şi Quinestrolul (20).

Efectele metabolice ale estrogenilor sintetici sînt mult mai bine studiate, comparativ cu cele ale estrogenilor naturali, deoarece terapia cu preparate estro-progestative combinate a luat recent o mare dezvoltare. Cel mai bine studiaţi sînt etinilestradiolul şi mestranolul, deoarece sînt activi pe cale orală şi nu sînt neutralizaţi de trecerea prin ficat.

Estrogenii influenţează spectrul proteinelor plasmatice prin acţiune asupra reticulului endoplasmic din celulele hepatice, producînd modificări asemănătoare celor din cursul sarcinii, dar de mai mică amploare: creşterea α_2- şi β-globulinelor, a factorilor de coagulare, a CBG şi TBG, a transferinei şi ceruloplasminei, a pre-β-lipoproteinelor şi a haptoglobinei, concomitent cu scăderea albuminei. Secundar creşterii concentraţiei transportorilor scade nivelul seric al cuprului şi fierului, în timp ce testele tiroidiene se modifică în acelaşi sens ca în timpul sarcinii, deşi nu există dovezi că funcţia tiroidiană este influenţată (93). Componenta estrogenică a asociaţiilor estro-progestative produce creşterea nivelului seric al trigliceridelor şi în mult mai mică măsură a colesterolului; nu există argumente că aceşti produşi ar determina o incidenţă crescută a aterosclerozei sau a infarctului miocardic (93, 137). Sub influenţa estrogenilor din preparatele estro-progestative se produce o creştere mică, dar semnificativă, a cortizolului plasmatic liber şi fixat, precum şi o scădere a inactivării hepatice a cortizolului, care, alături de scăderea inactivării enzimatice a catecolaminelor de către compuşii 2-hidroxilaţi ai estrogenilor (93), sînt responsabile de unele efecte secundare ca: hipertensiunea, retenţia lichidiană, cefaleea şi indispoziţia psihică. Tratamentul prelungit cu estrogenii sintetici din preparatele estro-progestative determină şi creşterea substratului reninei (angiotensinogenului), fapt care uneori contribuie la creşterea presiunii arteriale. Cu toate acestea, incidenţa hipertensiunii la femeile care iau contraceptive orale estro-progestative perioade îndelungate de timp este deosebit de mică, în timp ce la femeile cu hipertensiune preexistentă s-a observat o creştere suplimentară a presiunii arteriale, care necesită monitorizare îngrijită (93).

Efectele psihice ale contraceptivelor orale sînt explicate prin deficitul de vitamină B_6 determinat de componenta estrogenică: scăderea piridoxinei diminuează metabolizarea cerebrală a triptofanului în serotonină, iar scăderea acesteia produce depresiune şi tulburări de somn, efecte reversibile prin administrare de vitamină B_6 (93).

Steroizii contraceptivi afectează testele funcţionale hepatice corelate cu funcţia de excreţie a pigmenţilor biliari (de exemplu retenţia de bromsulfonftaleină), determinînd după unii autori o incidenţă crescută a colelitiazei.

Efectul carcinogenetic al componentei estrogenice a contraceptivelor orale estro-progestative este infirmat, deşi s-a demonstrat că etinilestradiolul poate fi legat covalent ireversibil de proteinele microsomale şi de albumine, sub influenţa enzimelor microsomale ale ficatului de şobolan, datorită transformării lor în estrogenchinone; sistemul tirozinazic catalizează legarea ireversibilă a etinilestradiolului de ADN şi ARN din microsomii hepatici (69).

Antiestrogenii

În sens larg, termenul de antiestrogeni se referă la orice substanţă care are efecte opuse celor ale estrogenilor. În acest grup nu sînt incluse şi substanţele care blochează secvenţa de procese declanşată de estrogeni, interferînd sinteza proteică a ARN în organele-ţintă sau metabolismul estrogenilor în ficat, dar nu contracarează direct estrogenii. Antiestrogenii au afinitate pentru receptorul proteic estrogenic din citosolul celulelor-ţintă, pe care se fixează selectiv după administrare sistemică, împiedicînd acţiunea estrogenilor naturali. Dintre substanţele naturale hormonal active s-a demonstrat că estriolul are acţiune antiestrogenică prin blocarea creşterii postovulatorii a estradiolului la şobolancă, prevenind astfel implantarea ovulului fecundat.

Toţi antiestrogenii care acţionează prin blocarea receptorilor estrogenici au şi unele efecte estrogenice (cu excepţia produsului MER-25), răspunsul fiind diferit în funcţie de produs, de organul-ţintă şi de specia pe care s-a studiat. Din aceste motive, precum şi datorită faptului că efectul estrogenilor pe organele ţintă este greu de apreciat cantitativ, determinarea răspunsului antiestrogenic prezintă dificultăţi. La om, efectul antiuterotrofic a fost demonstrat prin scăderea fixării estradiolului marcat, administrat după o substanţă antiestrogenică, înainte de histerectomie.

Substanţele antiestrogenice cunoscute se împart în două grupe mari:

1. **Derivaţi ai fenolilor policiclici:**

a) derivaţi de difeniletilenă:

— ICI 46474 (Tamoxifen) = Trans-1-(p-β-demetilaminoetoxifenil) 1,2-difenilbut-1-en,

— F 6066 (Ciclofenil) = bis(p-acetoxifenil)ciclohexidinmetan;

b) derivaţi de clortrianisen (TACE):

— MERI-25 = 1-(P-2-dietilaminoetoxifenil)-1-fenil-2 P-metoxifeniletanol,

— MRL-37 = 1-P(2-dietilaminoetoxi)fenil-2-(P-metoxifenil)-feniletilena,

— MRL-41(Clomifen) = 1-[P-(β-dietilaminoetoxi)-fenil]-1,2-difenil-2-cloroetilena;

c) derivaţi de dihidronaftalen şi difenilinden:

— U 11.100 A (Nafoxidina) = 1-2-[P-(3,4-dihidro-6-metoxi-2-fenil-1-naftil)fenoxi]etil-pirolidinclorhidrat,

— U 11.555 A = 2-(p-6-metoxi-2-fenilinden-3-il)-fenoxitrietilaminoclorhidrat;

d) compuşii nitrostiril:

— CN 55.945-1 = 2-[p-(P-metoxifenil)-nitrostiril fenoxi]etil pirolidinmonocitrat.

2. **Competitori de estrogeni:**

a) derivaţi de estradiol:

— Estriol,

— ent-17β-estradiol = enantiomerul, estradiolul-17β natural;

b) derivaţi de dietilstilbestrol:

— Dimetilstilbestrol (DMS) = 2,3-di-p-hidroxifenilbut-2-en,

— meso-butestrol = meso-2,3-bis (p-hidroxifenil)-n-butan.

Mecanismele de acţiune ale antiestrogenilor la nivel celular sînt diferite: competitorii de estrogeni produc inhibiţie competitivă directă sau alosterică, prin fixarea lor la nivelul receptorului citosolic pentru estrogeni, în timp ce derivaţii fenolilor policiclici se fixează separat de receptorul molecular, dar interferează cu situsul receptor al estrogenilor; de asemenea este posibil ca legarea antiestrogenului să împiedice transferul estradiolului din complexul citosolic cu receptorul pe receptorii neonucleari (84).

In vitro antiestrogenii sînt eficienţi numai la concentraţii de 20 de ori mai mari decît estrogenii, efectul lor fiind corelat cu doza administrată.

Cel mai cunoscut antiestrogen, prin aplicațiile sale ca inductor al ovulației în infecunditatea feminină, este Clomifenul. Activ numai ca izomer cis, Clomifenul acționează prin blocarea receptorilor estrogenici din hipotalamus, permițînd astfel eliberarea de GnRH, care prin intermediarul adenohipofizei produce creșterea foliculilor ovarieni, cu descărcare consecutivă de estradiol, acesta la rîndul lui determinînd eliberarea de LH și producerea ovulației.

Progestagenii

Progestagenii (gestagenii sau progestinele) sînt substanțe hormonale secretate de corpul galben al ovarului, de placentă și în mai mică măsură de corticosuprarenală, ale căror acțiuni sînt direcționate către modificarea endometrului în sensul pregătirii pentru nidația oului. În afară de progestagenii naturali există astăzi foarte numeroase substanțe sintetice cu acțiuni în parte asemănătoare, care poartă numele de *droguri progestative.*

Progestagenii naturali

Progestagenii naturali au la bază nucleul cu 21 de atomi de carbon al pregnanolului, la fel ca și hormonii corticosuprarenalieni. Cel mai important cantitativ și funcțional este progesteronul care este 4-pregnen-3,20-dion și este un produs intermediar obligatoriu pe calea comună de sinteză a tuturor hormonilor sterolici.

Formele circulante. Majoritatea progesteronului sanguin liber sau conjugat cu acid glucuronic sau sulfuric circulă la om legat de transcortină *(Corticosteroid Binding Globulin* sau *Cortisol Binding Globulin* — CBG), care din punct de vedere fizico-chimic este asemănătoare cu globulina transportoare a hormonilor tiroidieni și anume migrează electroforetic în zona α, are constantă de sedimentare 3 S, greutate moleculară de aproximativ 50 000 iar ca structură chimică este o glicoproteină, conținînd 14,1% hidrați de carbon și 3,2% acid sialic. Transcortina are afinitate mare pentru steroizii hidroxilați în pozițiile 17α și/sau $21,11\beta$ și afinitate redusă pentru steroizii 11-ceto sau 18-hidroxi (aldosteron, tetrahidrocortizol) (144). Afinitatea transcortinei pentru testosteron este de 50 de ori mai mică decît aceea a SHBG, iar pentru androstanoloni și androstandioli este nulă. Pentru corticosteron afinitatea ei este, la 4°C, de $0{,}6 \times 10^9\ M^{-1}$, iar pentru progesteron, $0{,}4 \times 10^9\ M^{-1}$. Concentrația serică a transcortinei este de aproximativ 2,5—5 mg/100 ml, fiind de 20 de ori mai mare decît concentrația SHBG și depășind de două-trei ori concentrațiile fiziologice ale cortizolului, pentru care are afinitatea maximă (9). Concentrația transcortinei nu se modifică în cursul ciclului menstrual, în timp ce sarcina și utilizarea estrogenilor sintetici, din contraceptivele orale combinate, măresc concentrația ei serică de două-trei ori (144).

La cobăița gravidă s-a descris o altă proteină transportoare de progesteron, diferită de transcortină, cu constantă de sedimentare 4,5 S, care nu fixează cortizolul și nici corticosteronul (9).

Metabolismul intermediar al progestagenilor. Progesteronul este degradat periferic în cea mai mare parte la pregnandiol, formă sub care se elimină în urină. Transformarea în pregnandiol presupune, într-o primă etapă, conversia progesteronului în pregnan-3,20-dion, prin hidrogenarea inelului *A* la nivelul dublei legături 4-5, ceea ce creează posibilitatea unei stereoizomerii: produsul de reacție este pregnan-3,20-dion, dacă atomul de H de la C_5 este în poziție β, și alopregnan-3,20-dion, dacă atomul de H de la C_5 este în poziție α. Sub influența unei 3-hidroxilaze și a unei 20-hidroxilaze se produc conversii în 3β-hidroxipregnan-

20-on şi respectiv β-hidroxialopregnan-20-on şi apoi în pregnandiol şi, respectiv, alopregnandiol (20).

Aceste procese au loc predominant în ficat, dar şi în alte organe, ca de exemplu în uter. Incubarea *in vitro* de fragmente de uter de şobolancă cu progesteron marcat arată că metabolizarea acestuia are loc numai la concentraţii mai mari de 5×10^{-7}M în mediul de incubare, concentraţii care depăşesc posibilităţile de fixare a progesteronului pe receptorii uterini ($1{,}87 \times 10^{-11}$ moli/mg proteină, adică $2{,}3 \times 10^{-10}$ moli/100 mg ţesut uterin) (38); cu alte cuvinte, probabil că uterul metabolizează numai excesul de progesteron care depăşeşte posibilităţile de fixare pe receptori. Incubarea ţesutului uterin cu diferite cantităţi de progesteron marcat arată că rata de metabolizare este identică pentru variaţii largi ale concentraţiei substratului (raport steroid/ţesut între $1/10^6$ şi $1/10^9$), iar 60—62% din progesteron nu este metabolizat; 25—30% din radioactivitate a fost recuperată sub formă de steroizi monohidroximonocetonici (3α-ol-5α-pregnan-20-on şi 20α-ol-4-pregnan-3-on), iar restul ca metaboliţi $C_{21}O_3$. Incubarea cu 20α-hidroxi-4-pregnan-3-on şi epimerul său a dus la metabolizarea acestora în uter în procent de 75% şi, respectiv, 30% în compuşi polari, ca urmare a prezenţei în ţesutul uterin de şobolan a 5α-reductazei, 3α-20α- şi 20β-hidroxisteroidoxidoreductazelor (60).

Studii efectuate la om cu produşi marcaţi au arătat că în endometru sînt prezente următoarele activităţi enzimatice: 20α-hidroxisteroiddehidrogenaza, localizată în mitocondrii şi microsomi în cea mai mare parte şi numai în cantitate de 6—18 ori mai mică în nuclei şi citosol, 5α-reductaza, localizată predominant în microsomi şi 5β-reductaza, localizată exclusiv în citosol. Activitatea acestor enzime variază în endometrul uman normal în cursul ciclului menstrual: 20α-hidroxisteroiddehidrogenaza are activitate maximă la mijlocul fazei secretorii, în timp ce 5α-reductaza are activitate maximă în faza proliferativă precoce. În carcinomul endometrial activităţile enzimatice nu mai au evoluţie ciclică ci, în funcţie de gradul de dediferenţiere al celulelor tumorale, activitatea 5α-reductazei creşte paralel cu dediferenţierea, în timp ce activitatea 20α-hidroxisteroiddehidrogenazei are evoluţie inversă (107).

Conversia periferică a progesteronului în 20α-hidroxipregn-4-en-3-on este diminuată de administrarea de estrogeni, precum şi în cursul sarcinii, independent de nivelul transcortinei plasmatice şi fără să se poată preciza dacă procesul este modificat prin scăderea extracţiei de progesteron în sfera splanhnică, extrasplanhnic sau în ambele compartimente metabolice. Extracţia splanhnică de progesteron este de aproximativ 65%, adică apropiată de cantitatea de progesteron care circulă nelegat de transcortină, în timp ce rata *clearance*-ului splanhnic al progesteronului reprezintă numai 40% din rata *clearance*-ului metabolic total al hormonului (15, 146, 147).

Excreţia progestagenilor. Faptul că progesteronul este liposolubil face posibilă stocarea sa în ţesutul lipidic, care este maximă la 20 de ore de la injectare (aproximativ 40—45% din radioactivitatea totală) şi ulterior scade lent. Aceasta explică, în parte, durata de înjumătăţire foarte mică a produsului plasmatic şi *turnover*-ul lui rapid. După administrarea produsului marcat cca 35—55% din radioactivitate se elimină prin urină, în cea mai mare parte sub formă de pregnandiol. Pregnandiolul urinar nu provine însă doar din metabolizarea progesteronului ovarian, ci el este produs şi la nivelul corticosuprarenalei, precum şi prin catabolizarea unor hormoni corticosuprarenalieni (dezoxicorticosteron), ceea ce contravine conceptului clasic că dozarea pregnandiolului urinar oglindeşte cu fidelitate funcţia corpului galben, în timp ce creşterea pregnantriolului ar indica o hiperplazie a corticosuprarenalelor (20). Prin urină se mai elimină o parte din radioactivitatea progesteronului marcat sub formă de derivaţi din seria 3-α şi 3β-ol-pregnan-20-on şi ai alopregnan-20-on, precum şi produşii de catabolism ai unor hormoni androgeni, estrogeni şi corticosuprarenalieni (11-dezoxicorticosteron 2%), ceea ce indică încă o dată participarea progesteronului marcat injectat ca precursor în sintezele hormonale corticosuprarenaliene şi ovariene şi/sau interconversiunea sa periferică în produşii respectivi. Eliminarea urinară se face sub formă de glucuronoconjugaţi şi sulfoconjugaţi ai produşilor indicaţi, cu predominanţa primilor, din cauza diferenţelor de *clearance* renal. Prin fecale, pe cale biliară se elimină 10% din radioactivitatea progesteronului marcat injectat, iar 3% se elimină sub formă de bioxid de carbon, prin respiraţie, după metabolizare completă. În sfîrşit, 25% din radioactivitate are o soartă necunoscută (79), probabil reprezentînd hormonul stocat în ţesutul adipos şi eliberat ulterior într-un ritm foarte lent.

Mecanismul de acţiune a progestagenilor. Progesteronul, asemănător celorlalţi hormoni steroizi, nu acţionează la nivelul celulelor din organele-ţintă prin intermediul cAMP, ci pătrunde în interiorul celulei, unde există receptori specifici de natură protidică. Concentraţia uterină a acestor receptori specifici pentru progesteron prezintă variaţii în cursul ciclului estral la cobai, în funcţie de o comandă hormonală complexă. Nu există un paralelism între evoluţia nivelurilor progesteronului plasmatic şi concentraţia receptorilor celulari pentru progesteron. La cobai, la care s-a studiat acest proces, concentraţia în receptori a celulelor uterine are valori relativ joase în tot cursul ciclului, cu excepţia unei creşteri rapide şi intense în proestru; acest vîrf este de scurtă durată şi apoi, în faza luteală, cantitatea de receptori la progesteron revine la valorile mici bazale. Creşterea cantităţii de receptori pentru progesteron în momentele proestrului este atribuită efectului estrogenilor, deoarece la animalul castrat această creştere se produce la 24 de ore după injectarea de estradiol. Fenomenul implică o creştere a sintezei proteice, deoarece este mult diminuat de cicloheximidă şi aproape anulat de actinomicina D, inhibitori ai sintezei proteice. Această creştere estrogenindusă a receptivităţii celulelor uterine la progesteron constituie baza moleculară a „sinergismului de continuitate“ între estrogeni şi progesteron, cunoscut de multă vreme.

Scăderea rapidă a vîrfului preovulator de receptori uterini pentru progesteron nu poate fi explicată prin scăderea stimulului estrogenic, deoarece la animale castrate s-a demonstrat că semiviaţa receptorilor proteici este de cinci zile; în schimb, administrarea de progesteron determină scăderea rapidă, în două zile, a nivelului receptorilor pînă la 20% din valorile de vîrf, ceea ce indică un mecanism de inhibiţie a receptorilor la progesteron, chiar de către acest hormon (10). Aceste studii nu au fost extrapolate la om, dar unele investigaţii pledează pentru intervenţia progesteronului, conjugat cu adrenalina, în sinteza de ADN în celulele-ţintă (68).

Efecte pe organele-ţintă. Progesteronul este un hormon anabolizant cu multiple acţiuni asupra organelor implicate direct în reproducere, dar exercită efecte indirecte şi asupra altor aparate şi sisteme.

Progesteronul acţionează *asupra ovarelor* ca inhibitor al ovulaţiei, atît indirect, prin blocarea producerii hipotalamice a LRH, cît şi direct, inhibînd creşterea foliculară şi ruperea foliculului matur, aşa cum s-a demonstrat la şobolan. În schimb, cu doze mici de progesteron s-a reuşit la animal producerea ovulaţiei (44).

Progesteronul determină modificări ale structurii *mucoasei trompelor* în sensul declanşării unei activităţi secretorii, precum şi a unor modificări funcţionale; la maimuţa pretratată cu estrogeni, progesteronul produce accelerarea mişcărilor ciliare în primele zile după ovulaţie, pentru ca, spre sfîrşitul perioadei luteale, progesteronul să favorizeze pierderea cililor (84). Majoritatea autorilor consideră că progesteronul determină scăderea contractilităţii musculaturii tubare, deşi studii foarte recente cu microelectrozi infirmă la om rolul statusului hormonal în reglarea direcţiei şi vitezei de propagare a contracţiilor tubare de origine miogenă. Palmer atribuie progesteronului rolul major în creşterea tonusului sfincterului istmic al trompei.

Cele mai importante acţiuni ale progesteronului se exercită *asupra endometrului*, deoarece endometrul este sediul nidaţiei oului. Dezvoltarea completă a acestor acţiuni necesită o pregătire prealabilă estrogenică şi constituie „aspectul secretor“ al endometrului. Glandele endometriale se dilată, ceea ce conferă mucoasei aspect dantelat, scade grosimea epiteliului glandular, iar nucleii celulelor se dispun parabazal. Membrana bazală a epiteliului are aspect festonat prin apariţia de falduri în ţesutul conjunctiv lax subiacent al stromei. Vacuolele cu glicogen din celulele epiteliale se îndreaptă către polul luminal şi, în parte, sînt excretate în lumenul glandei. S-a descris în această perioadă o scădere a activităţii fosfatazei alcaline în celulele epiteliale şi creşterea activităţii ei în endoteliul vascular şi în lumenul glandular, precum şi o creştere a activităţii anhidrazei carbonice endometriale, atît de specifică încît a fost recomandată ca metodă de dozare biologică a progesteronului. Arterele spiralate devin mai net conturate, iar fluxul sanguin endometrial creşte. La rozătoarele de laborator (şoarece, şobolan, cobai, iepure), modificările endometriale care apar sub acţiunea progesteronului sînt deosebit de marcate la nivelul stromei, care devine mai laxă prin creşterea „concentraţiei de apă“ în substanţa fundamentală, concomitent cu creşterea numărului şi a dimensiunilor celulelor stromale (20).

Progesteronul determină scăderea contractilităţii spontane, atît a uterului cît şi a fibrei uterine izolate, concomitent cu scăderea sensibilităţii fibrei miometriale la ocitocină. Acest efect antiestrogenic este consecinţa scăderii potenţialului de repaus al fibrei musculare, datorită diminuării K^+ intracelular, în timp ce estrogenii cresc K^+ intracelular şi scad Na^+. Progesteronul produce deci creşterea pragului de stimulare a celulei miometriale şi a stabilităţii membranei celulare (20, 44).

Progesteronul produce scăderea secreţiei de mucus *cervical* şi modificarea proprietăţilor sale fizico-chimice, prin diminuarea conţinutului în mucopolizaharide acide. Aceste modificări au drept consecinţă scăderea penetraţiei spermatice, constituind unul din mecanismele acţiunii contraceptive a progestativelor (20).

Acţiunile progesteronului singur *asupra vaginului* constau în proliferarea şi maturarea celulelor epiteliale, pînă la stadiul de celule intermediare, care se descuamează în grupe compacte de celule plicaturate, bogate în glicogen, cu citoliză marcată sau completă şi nuclei veziculari. Acest aspect este evidenţiat numai cînd se administrează progesteron într-o atrofie vaginală după castrare chirurgicală sau în postmenopauză. În condiţii fiziologice, adică în faza luteală a ciclului menstrual, progesteronul acţionează pe un epiteliu pregătit de acţiunea prealabilă a estrogenilor şi intervenţia sa, antagonistă estrogenilor, determină dispariţia celulelor superficiale şi descuamarea de celule bazofile plicaturate încărcate cu mucopolizaharide neutre (20, 61).

Progesteronul determină proliferarea lobulilor şi acinilor *glandei mamare*, după pregătirea prelabilă prin estrogeni. Dozele mari de progesteron pot determina secreţia acinară de colostru.

În doze foarte mari, progesteronul determină la animalul castrat restabilirea *comportamentului sexual (estral)*, iar dozele mici reduc cantitatea de estrogeni necesară pentru producerea comportamentului estral. S-a demonstrat că progesteronul are o acţiune difazică asupra structurilor diencefalice: în primele ore determină scăderea pragului EEG la care apare reacţia de trezire şi facilitarea instalării stării de estru, pentru ca apoi să urmeze o fază prelungită de inhibiţie şi de creştere a pragului de stimulare a reacţiei de trezire (56). Aceste efecte explică poate de ce unii autori au obţinut după administrarea de progesteron o eliberare hipofizară de FSH mediată de GnRH hipotalamic, în timp ce alţi autori nu au observat acest efect. Majoritatea cercetătorilor admit astăzi că progestagenii naturali în doze mari inhibează vîrful mediociclic de LH, şi deci ovulaţia, prin intermediul blocării eliberării hipotalamice de GnRH, în timp ce dozele mici stimulează ovulaţia la găină, şobolan şi maimuţă (44). Prin efect direct, progesteronul determină creşterea sensibilităţii centrilor respiratori la stimulul lor fiziologic ($PaCO_2$), explicînd scăderea presiunii alveolare a bioxidului de carbon, care se instalează precoce în cursul sarcinii şi în faza luteală a ciclului menstrual (99).

Progesteronul exercită şi influenţe asupra unor *glande endocrine*. Astfel, asupra tiroidei progesteronul produce un efect inhibitor, iar la nivelul corticosuprarenalei constituie un precursor natural al sintezei de hormoni specifici; el determină îngroşarea zonei fasciculate şi creşterea sintezei hormonale (20), iar după suprarenalectomie administrarea sa permite supravieţuirea animalului sau omului prin conversiune periferică în hormoni corticosuprarenalieni.

Efectele metabolice ale progesteronului sînt de tip anabolic, se exercită în special asupra metabolismului protidic şi se realizează prin modificarea ADN celular, care are ca efect sinteza de ARNm *de novo*, în special la nivelul endometrului şi ficatului. Asupra metabolismului lipidic, progesteronul are acţiuni sinergice cu estrogenii, scăzînd lipemia şi cetonemia (20).

Asupra echilibrului hidroelectrolitic, progesteronul în doze mari exercită un efect diuretic şi natriuretic prin blocarea reabsorbţiei tubulare de sodiu, datorită antagonizării aldosteronului.

Un efect al progesteronului cunoscut de multă vreme este cel de modificare a echilibrului termic, evidenţiat prin creşterea temperaturii bazale în a doua jumătate a ciclurilor menstruale ovulatorii, acţiune independentă de tiroidă şi de estrogeni. Cercetări recente demonstrează că acţiunea progesteronului asupra temperaturii bazale este centrală, realizîndu-se prin modificarea nivelului de echilibru al termostatului hipotalamic. Demonstrarea unei creşteri postovulatorii a eliminărilor urinare de metaboliţi ai norepinefrinei pînă la 14,7—51,6 µg/24 de ore, faţă de 7,5—18,3 µg/24 de ore preovulator, duce la concluzia că progesteronul ar determina o eliberare crescută de norepinefrină în structurile nervoase centrale, care ar modifica echilibrul „centrului termic“ hipotalamic, în sensul creşterii termogenezei (150). După părerea noastră, creşterea temperaturii bazale sub influenţa progesteronului s-ar datora nu creşterii termogenezei, ci scăderii termolizei, concept care concordă cu faptul cunoscut că mediaţia norepinefrinică nu are efecte metabolice, ci numai vasoconstrictoare, prin acțiune asupra receptorilor α-adrenergici prezenți în vasele microcirculației tegumentare. Anumite cercetări la om au demonstrat că în 12% din ciclurile normale ovulatorii curba termică este monofazică. Acest aspect a fost explicat prin intervenția unor factori, încă neprecizați, care antagonizează tranzitoriu efectul termogenic al progesteronului (67).

Dinamica progestagenilor în ciclul sexual. În cursul ciclului sexual al femeii mature normale, progestagenii prezintă variații cantitative mari, atît în sînge cît și în urină. Aceste variații se datoresc ratei de secreție a progesteronului, care crește progresiv în cursul ciclului de la 4,7 mg/zi în faza foliculară, la 31,8 mg/zi în faza luteală mijlocie (44).

În sînge, dozările radioimunologice indică o creștere lentă a valorilor plasmatice ale progesteronului încă din ziua vîrfului ovulator de LH, avînd valori de 2,5 ng/ml în această perioadă; orice valoare a progesteronului plasmatic mai mare de 2,5 ng/ml determină o creștere a temperaturii bazale. Valorile maxime ale progesteronului depășind 5 ng/ml sînt atinse în zilele 5—7 după vîrful ovulator de LH (fig. 19).

S-a arătat că 17α-hidroxiprogesteronul crește semnificativ în plasmă, imediat înainte și în timpul vîrfului ovulator de LH, această creștere fiind un indicator al maturației foliculare. Studii asupra concentrațiilor plasmatice ale acestui produs în cursul ciclului arată că după creșterea sa, coincidentă cu vîrful ovulator de LH și atingînd valori de 2—2,4 ng/ml, urmează o scădere abruptă, pînă la 1,2 ng/ml, pentru ca apoi 17α-hidroxiprogesteronul plasmatic să înceapă din nou să crească lent, atingînd un al doilea vîrf, coincident cu valorile plasmatice maxime ale progesteronului. Cu două-patru zile înainte de instalarea sîngerării menstruale valorile plasmatice ale progesteronului și 17α-hidroxiprogesteronului scad progresiv la valorile preovulatorii (116).

Metabolitul major urinar al progesteronului este pregnandiolul, care în mică măsură provine însă și din catabolismul hormonilor corticosuprarenalieni; în cursul unui ciclu menstrual normal se apreciază că din totalul de 65,6 mg pregnandiol eliminat prin urină, 40,7 mg provin din corticosuprarenale și nu prezintă variații, iar 24,9 mg sînt de proveniență ovariană și prezintă variații ciclice mari. În faza foliculară a ciclului se elimină în medie 1,5 mg/zi, în timp ce în faza luteală eliminarea urinară crește progresiv pînă la 4,9 mg/zi la 7,2 zile după ovulație și apoi scade lent premenstrual. Deci eliminarea urinară maximă de pregnandiol se situează în timp în perioada de activitate maximă a corpului progestativ, la jumătatea intervalului dintre ovulație și menstruația următoare. Se apreciază că producția totală de progesteron a corpului progestativ în cursul unui ciclu este de 200—300 mg, iar raportul excreției urinare a estrogenilor față de pregnandiol în ciclurile normale variază între 1/24 înainte și 1/72 după ovulație.

Progestagenii sintetici

Progestagenii sintetici sînt produși cu activitate hormonală, capabili să provoace la nivelul endometrului efecte asemănătoare celor progesteronice. Începînd din 1938, cînd Ruzicka, Inhoffen și Hohlweg au sintetizat anhidroxiprogesteronul (pregneninolon), s-au realizat numeroși compuși cu activitate progestagenă.

Din punct de vedere chimic, progestagenii sintetici sînt derivați ai progesteronului, prin una sau mai multe din următoarele modificări, sintetizate de Botella-Llusia (20) (Fig. 13):

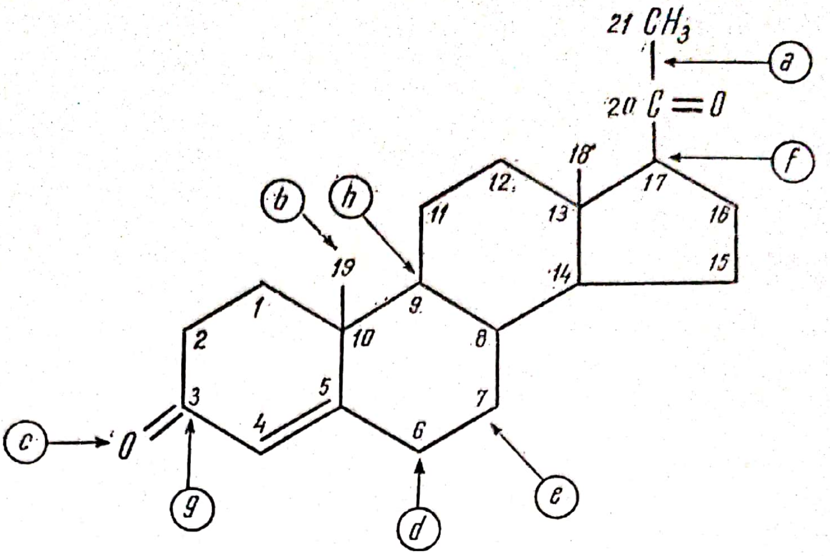


Fig. 13 — Formula progesteronului, cu diversele posibilităţi de substituţie care dau naştere progestagenilor (explicaţii în text).

a) derivaţii etinil prin introducerea unei triple legături între carbonii 20 şi 21, aşa cum se întîlneşte la pregneninolon (Etisteron, Noretisteron, Noretinodrel);

b) norderivaţii sintetizaţi prin înlăturarea grupării metil C_{19} de la carbonul 10 (Noretisteron, Noretinodrel, Metilnortestosteron, Etilnortestosteron);

c) estrenolii rezultaţi prin îndepărtarea radicalului carbonil de la C_3 (Alilestrenol, Linestrenol);

d) derivaţii sintetizaţi prin legarea la C_6 a unui radical metil (Medroxiprogesteron, Megestrol, Megestronă, Melengestrol) sau a unui atom de clor (Clormadinonă);

e) derivaţi Δ_6, sintetizaţi prin desaturare cu formarea unei duble legături între C_6—C_7, sau derivaţi Δ_5 — cu dublă legătură între C_5—C_6 (Gestovis şi Gestovister);

f) derivaţii obţinuţi prin esterificarea cu acid acetic a radicalului α-hidroxil de la C_{17}, prezent în aproape toate preparatele progestative actuale (Medroxiprogesteron, Megesterol, Clormadinonă, Acetatul de megestrol şi Melengestrol, Metrogestona);

g) derivaţii cu un radical ciclopentil legat printr-o legătură enolică de C_3 (Quingestrona, Quingestrolul şi Gestovis);

h) retroprogesteronii, în care atomul de hidrogen de la C_9 este în poziţie trans faţă de planul moleculei, spre deosebire de progesteron, în care H de la C_9 este în poziţie cis (6-dehidroretroprogesteron).

Progestagenii sintetici se utilizează fie izolat în doze mici, fie împreună cu etinilestradiolul sau mestranolul, administrate concomitent sau secvenţial. Efectele drogurilor progestative sînt multiple, puternice şi diferite de la un drog la altul, sau după cum se administrează singure sau în combinaţii estro-progestative. Diferitele progestative de sinteză au, pe lîngă acţiunea progestativă, şi activitate estrogenică (Linestrenol, Noretindrona, Noretinodrel etc.) sau activitate androgenică (Etisterona, Dimetisterona) (65, 102). Din aceste motive sintetizarea acţiunilor progestativelor de sinteză este dificilă.

După o utilizare prelungită, progestagenii determină la nivelul ovarelor, în 50% din cazuri, fibroză stromală şi reducerea numărului foliculilor secundari, terţiari şi maturi. Creşterea cantităţii de ţesut conjunctiv ovarian se poate corela cu întîrzierea revenirii la normal a funcţiei ovariene şi a fertilităţii după încetarea tratamentului, spre deosebire de cazurile de tratament de scurtă durată, în care se descrie un efect de *rebound* asupra fertilităţii, după încetarea administrării drogului (69, 93). Efectul antiovulator al preparatelor contraceptive estro-progestative este determinat mai ales de componenta estrogenică (26).

Progestagenii accelerează transportul tubar al ovulului înainte de fecundaţie, în timp ce după fertilizare produc o întîrziere a transportului oului (20), efect negat de unii autori (95).

Progestagenii determină la nivelul endometrului o condensare în timp a etapelor evolutive ale ciclului menstrual şi o inversare relativă a fazelor proliferativă şi secretorie, ca şi cum faza proliferativă ar fi scurtată în favoarea fazei secretorii atipice precoce, care ajunge la o reacţie predeciduală intensă, cu aspect pseudogravidic (edem, mitoze şi dezvoltarea reţelei capilare stromale). Aşa cum s-a menţionat înainte, unele droguri progestative au acţiune progestativă pură, în timp ce altele au şi o acţiune estrogenică intrinsecă şi de aceea exercită asupra endometrului efecte asemănătoare cu preparatele estro-progestative. Aceste efecte constau din atrofia glandelor, cu dispariţia pseudostratificării nucleilor, hiperplazie nodulară stromală cu proliferare considerabilă a fibrelor reticulate, distensie accentuată a capilarelor, tromboză capilară şi proliferarea celulelor musculare din pereţii arteriolari cu îngroşarea consecutivă a pereţilor şi obliterarea lumenului vascular, hiperplazia musculară netedă în stratul mijlociu al endometrului, atribuită metaplaziei directe a celulelor stromale endometriale multipotente în celule musculare şi, în sfîrşit, transformarea deciduală, uneori cu celule atipice, prezentînd multiple mitoze şi nuclei hipercromatici (130). Modificările vasculare endometriale sînt atribuite de unii autori acţiunii componentei estrogenice (130), în timp ce alţi autori (14) descriu modificări degenerative în pereţii vaselor endometriale şi ovariene atribuite progesteronului, deoarece apar nu numai după preparatele combinate estro-progestative, dar şi după administrarea doar a progestagenilor. Este cert că administrarea combinată a estro-progestativelor determină acţiuni diferite de cele ale fiecărui hormon separat, ştiut fiind că progesteronul singur are unele efecte antiestrogenice. Administrarea prelungită de preparate estro-progestative sau de progestageni determină, prin deprimarea secreţiei endogene de estrogeni (20, 93), atrofie endometrială, scădere progresivă a sîngerării pseudomenstruale *(withdrawal bleeding)* şi amenoree consecutivă, în timp ce la femeile cu hiperestrogenie anterioară, sau după administrarea unor doze mari de estrogeni în preparatele estro-progestative, incidenţa amenoreei este mult diminuată, iar în biopsie se pune în evidenţă o hiperplazie endometrială (81).

Tot efectului „antiestrogenic“ al preparatelor estro-progestative îi este atribuită şi scăderea riscului de cancer al endometrului. În S.U.A., incidenţa cancerului de endometru a scăzut de la 6,5 $\%_{000}$ la 5,5 $\%_{000}$, iar mortalitatea prin boala respectivă a scăzut cu 17% în 10 ani, în special la vîrste tinere, modificări atribuite utilizării în masă a pilulelor contraceptive (143).

Progestagenii produc la nivelul miometrului scleroza arterelor mijlocii, care debutează după primele cicluri tratate, fiind ireversibilă după oprirea terapiei (14). În cazul preexistenţei unor leiomioame uterine, progestagenii, ca şi combinaţiile estro-progestative, determină creşterea lor (93).

Progestagenii determină scăderea cantităţii de mucus cervical, creşterea viscozităţii lui, dispariţia cristalizării, modificări care stau la baza acţiunii contraceptive a progestativelor de sinteză, prin diminuarea penetraţiei şi/sau a motilităţii spermatozoizilor în canalul cervical. Administrarea prelungită de estro-progestative combinate determină frecvent transformarea metaplazică pavimentoasă a epiteliului columnar al glandelor endocervicale şi hiperplazia glandulară, adeseori cu aspect adenomatos; aceste leziuni, deşi benigne, au uneori aspect de modificări neoplazice (143). Studii ample asupra modificărilor citologiei exfoliative cervicale nu indică progresiuni ale leziunilor displazice sau creşteri ale incidenţei leziunilor neoplazice, chiar după utilizarea îndelungată a drogurilor progestative şi a preparatelor estro-progestative; unii autori publică date care par a indica chiar o regresiune a displaziilor sub acest tratament (42, 52, 71, 143).

Progestagenii, ca şi combinaţiile estro-progestative, determină creşterea incidenţei vaginitelor micotice, datorită modificării florei vaginale prin scăderea nivelului estrogenilor endogeni care menţin troficitatea epiteliului vaginal. Aspectul frotiurilor vaginale cito-hormonale este în funcţie de predominanţa efectelor estrogenice sau progestagene: acetatul de megestrol, medroxiprogesteronul, metigestrona şi acetatul ei au efecte progestative puternice, în timp ce majoritatea preparatelor estro-progestative imprimă un aspect atrofic frotiurilor vaginale.

Senzaţia de tensiune mamară care apare relativ frecvent după administrarea preparatelor estro-progestative este determinată de componenta estrogenică. În perioada de lactaţie, aceste preparate produc scăderea pînă la abolire a secreţiei lactate şi reducerea concentraţiei proteinelor şi grăsimilor în lapte. În afara perioadei gravido-puerperale, contraceptivele estro-progestative ar determina galactoree ca un efect secundar relativ frecvent. Studii recente (128) indică însă o incidenţă a galactoreei de 21% printre femeile care iau contraceptive estro-progestative, egală cu incidenţa de la lotul-martor, care nu a primit asemenea droguri. De asemenea nu există argumente statistice sau clinice valabile care să indice că preparatele estro-progestative ar creşte incidenţa cancerului de sîn, unii autori susţinînd chiar că ar avea un rol preventiv, prin scăderea nivelurilor de hormoni gonadotropi şi de prolactină. S-a mai susţinut că progestagenii administraţi singuri, în doze mici, ar putea stimula o activitate antihipofizară, creînd astfel un climat nefavorabil dezvoltării cancerului de sin (143).

Progestagenii, estrogenii şi combinaţiile estro-progestative implantate în *tuber cinereum* determină inhibiţia eliberării neurohormonilor hipotalamici specifici (GnRH) (56). Aceasta explică incidenţa de 0,2% a amenoreei după utilizarea prelungită a produselor estro-progestative, precum şi prezenţa unei proporţii de 35—41% amenoree după contraceptivele orale, la femeile care au un istoric de neregularităţi menstruale preexistente (93).

Efectele metabolice ale combinaţiilor estro-progestative sînt determinate în mare parte de componenta estrogenică, dar unele aspecte merită o discuţie specială.

Spellacy a observat că contraceptivele orale scad toleranţa la glucoză, în timp ce estrogenii componenţi nu au acest efect, iar Yen şi colab. sugerează că componenta estrogenică a „pilulei“ produce alterarea utilizării tisulare a glucozei şi creşterea eliberării de insulină consecutivă acesteia. Studii seriate arată că alterarea utilizării glucozei este tranzitorie, ea dispărînd după trei luni de tratament, în timp ce eliberarea crescută de insulină persistă, dar nivelurile de GH, care iniţial cresc ca răspuns la tratament, revin în limite normale după trei luni. Acestea sugerează o reajustare în timp a metabolismului glucidic sub tratamentul estro-progestativ.

Acetatul de medroxiprogesteron administrat singur, în injecţie i.m., la un lot de 37 de femei timp de un an, a determinat o creştere semnificativă a nivelurilor glicemice şi a insulinemiei, fără modificări ale nivelurilor GH pe nemîncate. La 14,7% din femei curbele de toleranţă la glucoză au devenit anormale, ele revenind la normal la 36 din 37 cazuri după întreruperea tratamentului în decurs de un an (131). Testele de toleranţă la glucoză alterate prin tratament cu preparate estro-progestative se corectează prin administrare, timp de o lună, a contraceptivului împreună cu vitamină B_6, ceea ce sugerează instalarea sub tratament a unei deficienţe relative a acestei vitamine, care alterează metabolismul glucidic, probabil prin creşterea nivelurilor circulante ale acidului xanturenic (131).

Progestagenii, în special cei cu activitate androgenică intrinsecă mare (etisterona, dimetisterona), exercită un efect anabolizant protidic, determinînd creşterea ponderală şi un bilanţ azotat pozitiv (82).

Preparatele estro-progestative influenţează funcţia biliară a ficatului, fără să se poată preciza astăzi dacă componenta incriminată este cea estrogenică sau progestagenul, uneori determinînd chiar ictere colestatice. Icterul apare mai frecvent la femei care au avut icter colestatic gravidic recurent, de obicei de la primul ciclu de tratament şi dispare la 1—7 zile după oprirea administrării drogului (36).

Sub influenţa progestagenilor din preparatele estro-progestative, la nivelul tegumentelor apar uneori pigmentări asemănătoare celor din sarcină, care persistă mult timp după întreruperea tratamentului. De asemenea, derivaţii de 19-nortestosteron produc creşterea secreţiei glandelor sebacee şi acnee consecutivă (7).

Efectul virilizant al derivaţilor de 19-nortestosteron asupra feţilor de sex feminin, în cazul administrării lor accidentale în primele luni de sarcină, a constituit obiectul a numeroase studii şi de aceea astăzi majoritatea autorilor contraindică aceste droguri în cursul sarcinii. La alte grupe chimice de droguri progestative nu s-a descris acest efect virilizant (20).

Androgenii

Androgenii, hormoni steroizi cu 19 C, consideraţi a fi prin excelenţă hormonii sexuali masculini, sînt prezenţi şi în organismul femeii mature, fiind secretaţi de ovare, corticosuprarenale şi, în timpul sarcinii, de către placentă.

Formele circulante. Hormonii androgeni prezenţi în plasma femeii mature în condiţii fiziologice sînt reprezentaţi în cea mai mare parte de testosteron, androstendion (androst-4-en-3,17-dion) şi dehidroepiandrosteron (DHEA), ca atare sau conjugaţi, în special sub formă de sulfaţi. Sulfoconjugarea androgenilor se realizează nu numai în corticosuprarenale, aşa cum se credea pînă acum cîţiva ani, ci şi în ovare, fapt demonstrat prin perfuzia *in vitro* a foliculilor de Graaf cu testosteron şi androstendion marcaţi; rata de conversie a testosteronului marcat în produsul sulfatat este de zece ori mai mare decît a androstendionului în condiţii similare, iar gonadotropinele scad sub 70% această conversie, crescînd în schimb sulfatarea estrogenilor de 1,5 ori (135).

Transportul sanguin al androgenilor liberi, precum şi al celor conjugaţi, se face în cea mai mare parte de către anumite proteine plasmatice (SHBG, CBG şi albumine). SHBG transportă în special testosteronul, pentru care are o afinitate la fel de mare ca şi pentru estradiol, dar mai transportă şi cataboliţii 5α-reduşi şi 17β-hidroxilaţi ai testosteronului, pentru care are o afinitate şi mai mare; la femeie, în condiţii fiziologice, capacitatea de fixare a SHBG pentru testosteron şi cataboliţii săi nu ajunge niciodată să fie complet saturată. CBG leagă testosteronul liber şi formele sale glucurono- şi sulfoconjugate, precum şi androstendionul; legarea de CBG este condiţionată de prezenţa unui radical carbonil la C_3 şi a dublei legături în Δ_4 şi este influenţată de tiroidă, crescînd în hipertiroidii. Albuminele plasmatice au specificitate redusă de legare pentru hormoni, în schimb au o capacitate mare de transport; legați de albumine se transportă și DHEA și sulfoconjugatul său, ultimul avînd cele mai mari concentrații sanguine dintre toți androgenii (87, 115).

Metabolismul intermediar al androgenilor. Androgenii sînt precursorii obligatorii ai sintezei de estrogeni în ovar și ai sintezei unora dintre corticoizii suprarenalieni, ceea ce explică sinteza lor permanentă în organismul femeii. Se admite că în condiții normale 60% din androgenii prezenți în organismul femeii își au originea în corticosuprarenale și 40% în ovare (20). Sinteza și eliberarea în circulație de androgeni de către ovare este demonstrată de faptul că în sîngele venelor ovariene la femeie se găsesc concentrații de testosteron de două-trei ori mai mari și concentrații de androstendion de 10—20 de ori mai mari decît în sîngele din venele periferice.

Conversiunile periferice pentru produșii sulfoconjugați au loc direct, fără deconjugare prealabilă, în timp ce pentru glucuronoconjugați este necesară deconjugarea pentru a se putea produce conversia.

Cea mai importantă conversie periferică din organismul femeii este aceea a androstendionului și a DHEA în testosteron, care are loc în proporție de 15% în ficat și 80% extrahepatic și ar reprezenta originea a 60% din testosteronul circulant (82). Aceasta explică, pe de o parte, *clearance*-ul metabolic mare al androstendionului (2 300 l/24 de ore) și al DHEA (1 600 l /24 de ore) și, pe de alta, rata producției plasmatice de testosteron, care este apreciată la 0,23—0,34 mg/24 de ore, din care 20% rezultă din conversiunea periferică a androstendionului; comparativ, rata producerii plasmatice de androstendion este de 2,4 mg/24 de ore, iar rata producerii plasmatice de DHEA este de cca 3 mg/24 de ore. Sulfatul de DHEA are la femeie o rată de producere de 5—15 mg/24 de ore, deoarece *clearance*-ul său metabolic este foarte redus, fiind de ordinul cîtorva litri/24 de ore. Prin conversiune periferică, pe lîngă testosteron, mai apare și 5α-dihidrotestosteron în cantități de ordinul a 0,014 µg/ml plasmă, produs atît hepatic, cît mai ales extrahepatic, la nivelul receptorilor androgenici care conțin 5α-reductaza necesară acestei conversii (87).

Androgenii se metabolizează prin conversiune în estrogeni în proporție de 1%, cotă răspunzătoare pentru 20—30% din producția zilnică de estrogeni. Procesul are loc la nivel hepatic, dar și în alte țesuturi-țintă pentru estrogeni, cum ar fi hipotalamusul și sistemul limbic. Conversiunea androgenilor în estrogeni nu este afectată de adrenalectomie sau de castrare.

Botella-Llusia (20) a observat că după administrarea la femeie de androgeni exogeni (propionat de testosteron) cresc eliminările urinare de pregnandiol, ceea ce duce la concluzia că și în mod normal în organismul femeii se produce conversia androgenilor în progesteron; cota de androgeni care poate fi convertită variază în cursul ciclului, ea fiind maximă în faza luteală și minimă în faza foliculară a ciclului, după castrare sau după menopauză, motiv pentru care autorul citat implică în acest proces corpul progestativ.

Catabolismul androgenilor plasmatici are loc în special în ficat, dar și extrahepatic în organele-țintă, și se realizează predominant prin reducere, însoțită sau nu de sulfo- sau glucuronoconjugare, prin care se anihilează activitatea hormonală. Din aceste procese reducătoare rezultă un număr mare de produși de catabolism, din cauza variatelor situații posibile de stereoizomerie. Testosteronul este glucuronoconjugat sau redus în 5α—sau 5β-androstendiol. Androstendionul este catabolizat în sulfat de epiandrosteron, sulfați și mai ales glucuronați de androsteron sau etiocolanolon și sulfat de 3β-etiocolanolon. DHEA este catabolizat în produşi asemănători celor ai androstendionului, în timp ce sulfoconjugatul său se catabolizează cu o rată lentă, predominant în sulfat de Δ_5-androstendiol şi de Δ_5-androstentriol. În sfîrşit, derivaţii rezultaţi prin hidroxilarea secundară la C_{11} a androgenilor tipici suferă un proces de reducere predominant în forma 5α, spre deosebire de produşii de catabolism ai unor hormoni corticosuprarenalieni, care se hidrogenează predominant în forma 5β; ambele categorii apar ca glucuronoconjugaţi ai 11-oxi, 17-CS (46).

Excreţia androgenilor. Eliminarea androgenilor şi a produşilor lor de catabolism se face în cea mai mare parte prin urină, în cantităţi minime sub formă liberă şi în cea mai mare parte ca glucuronoconjugaţi (în poziţia 3α), cu *clearance* renal mare, şi sulfoconjugaţi (poziţia 3β), cu *clearance* renal mai redus şi de aceea eliminaţi mai lent. Raportul dintre 17-CS totali sulfoconjugaţi şi cei glucuronoconjugaţi variază în condiţii fiziologice în funcţie de sex (0,10 la femeie şi 0,20 la bărbat), dar şi în funcţie de vîrstă (0,15 la copii indiferent de sex şi 0,30 la adolescenţi). Aproximativ 50% din produşii de catabolism ai androgenilor se elimină sub formă de 17-CS neutri, indiferent de provenienţa lor iniţială (ovariană, corticosuprarenală sau prin conversie periferică). În funcţie de configuraţia stereochimică de la C_3, 17-CS neutri se împart în seria α şi seria β, compuşii din a doua serie fiind digitoninprecipitabili. Cataboliţii urinari sînt în majoritate forme reduse, care, în funcţie de configuraţia de la C_5, sînt etiocolanolonul (5β) şi androsteronul (5α); produşii 5α predomină în urina femeii normale (80%), în timp ce produşii 5β sînt mai abundenţi la bărbat şi în unele sindroame de virilizare la femeie (46).

17-CS neutri urinari nu pot da o imagine corectă asupra secreţiei androgenice la femeie, deoarece şi unii hormoni corticosuprarenalieni (cortizol şi cortizon), prin pierderea catenei laterale, se transformă în 11β-hidroxiandrostendion şi, respectiv, androsteron, care la rîndul lor se elimină sub formă de etiocolanolon — şi androsteron 11-oxigenaţi.

În urina femeii normale, valorile procentuale ale principalilor 17-CS neutri sînt: androsteron 25—30, etiocolanolon 30 — 35, 11-cetoandrosteron 2—4, 11-cetoetiocolanolon 8—10, 11-hidroxiandrosteron 5—8, 11-hidroxietiocolanolon 7—8 (115). Eliminările urinare de testosteron nu depăşesc la femeia normală 3 μg/24 de ore.

Mecanismul de acţiune al androgenilor este discutat în detaliu la capitolul respectiv la bărbat.

Efectele androgenilor în organismul femeii. După Botella-Llusia (20), aceste efecte pot fi împărţite schematic în activităţi antifeminizante sau de antagonizare a estrogenilor, în care se încadrează efectele defeminizante şi virilizante, şi activităţi pseudoprogestative, asemănătoare celor ale hormonilor progestageni, în care se încadrează efectele anabolizante.

Efectele androgenilor asupra ovarului sînt în funcţie de vîrstă şi de doză. La animalele impubere, dozele mici de androgeni stimulează dezvoltarea ovarelor. Aceleaşi efecte stimulatoare le exercită dozele mici de androgeni şi asupra ovarelor femeii mature, în timp ce dozele mari (peste 50 mg/lună) au efecte inhibitoare, corelate cu mărimea dozei şi durata de administrare, efectul mergînd pînă la atrofia ovariană. Aceste efecte sînt mediate, pe de o parte, de secreţia hipofizară de gonadotropine, care este stimulată de dozele mici de androgeni şi inhibată puternic de dozele mari şi, pe de alta, de acţiunea inhibitoare directă asupra responsivităţii foliculilor ovarieni la gonadotropine.

Androgenii exercită asupra uterului efecte de tip pseudoprogestativ, mult mai slabe decît progestagenii; dacă la animale s-a reușit cu doze mari să se producă efecte progestative indiscutabile, inclusiv deciduoame (20), la femeie aceste efecte sînt minime, în limita dozelor maxime admise. Androgenii reduc vascularizația miometrului și scad contractilitatea uterină, tot ca rezultat al acțiunii lor pseudoprogestative.

Androgenii administrați singuri produc proliferarea și maturarea celulelor stratului intermediar al vaginului, fără însă să se producă și exfolierea în grupuri de celule, ca după progesteron. Administrați împreună cu estrogenii, hormonii androgeni par să antagonizeze efectul acestora, dînd o citologie exfoliativă de aspect intermediar. Celula de stimulare androgenică descrisă de Pundell, de tip intermediar, cu citoplasmă cianofilă, hipocromatică este discutată (61), ea fiind de fapt o celulă apărută sub acțiune pseudoprogestativă.

Androgenii în doze mari determină, la nivelul organelor genitale externe feminine, modificări caracterizate prin atrofia labiilor, hipertrofia clitorisului și secreția glandulară periclitoridiană (20, 82).

Caracterele sexuale secundare se modifică sub influența androgenilor, dozele mai mari de 50 mg/lună determinînd virilizare (a se vedea „Fiziopatologia hiperandrogeniilor“), caracterizată prin modificări ale tipului și dispoziției pilozității, ale secreției glandelor apocrine cutanate, tonalitate joasă a vocii, modificări psihice etc.

Creșterile libidoului heterosexual la femeia matură sub acțiunea androgenilor sînt cunoscute de mult, fiind atribuite „stării de bine,“ secundară efectului anabolizant al hormonilor respectivi. În condiții fiziologice, androgenii au la femeie un rol important în realizarea eupareuniei.

La femeia matură, androgenii, prin acțiunea antiestrogenică, inhibează proliferarea ductelor glandulare mamare, în timp ce prin acțiunea pseudoprogestativă stimulează proliferarea acinilor glandulari. Aceste acțiuni sînt dependente de starea endocrină a femeii, deoarece sînul este un receptor hormonal cu determinanți multipli, nu toți suficient cunoscuți.

Efectele metabolice ale androgenilor se exercită în special asupra metabolismului protidic și sînt de tip anabolic, realizîndu-se prin dereprimarea unei părți a mesajului genetic, cu formare *de novo* de ARNm și stimularea sintezei proteice. Secundar sintezei proteice crescute, androgenii produc retenție moderată de sodiu, potasiu, calciu, fosfor. Creșterea glicogenezei hepatice și scăderea cetogenezei sub influența androgenilor explică efectul lor antidiabetic.

Prin acțiune inhibitoare asupra secreției de tropi hipofizari se explică acțiunile antitiroidiană și de inhibare a creșterii și hiperfuncției zonei intermediare (zona X) a corticosuprarenalei la animalul castrat.

Dinamica androgenilor în ciclul sexual. Concentrația sanguină a testosteronului variază între limite destul de reduse în cursul ciclului, valorile fiind ceva mai mari preovulator. S-au găsit valori plasmatice ale testosteronului la femeie între 0,2—0,8 ng/ml (70), iar foarte recent, printr-o metodă radioimunologică, s-au obținut valori între 2—6 ng/ml plasmă, cu o creștere lentă în preajma vîrfului ovulator de LH, comparativ cu etapa premenstruală (40) (Fig. 19). Aceste date sînt concordante cu constatarea că *in vitro* foliculii ovarieni în creștere, corpul progestativ și stroma sintetizează testosteron și androstendion în cantități crescute. Androstendionul plasmatic are valori medii la femeie, de ordinul a 1,5—2 ng/ml. DHEA are valori foarte mici, în timp ce DHEAS are valori mari, cu creșteri în jurul datei ovulației. S-au obținut valori medii de 23,88 ± 8,85 μg/ml, în treimea mijlocie a ciclului, față de 14,32±5,01 și, respectiv, 18,43±6μg/ml în prima și ultima treime a ciclurilor normale; aceste valori sînt mult mai mari decît în menopauză (5,38±3,40 μg/ml) (27).

La femeia adultă, 17-CS urinari variază între 5 și 15 mg/24 de ore (din care numai 0,5 mg provin din testosteron), iar eliminările 17-hidroxicorticosteroizilor variază tot între 5 și 15 mg/24 de ore, valorile maxime fiind prezente la mijlocul fazei luteale a ciclului.

Relaxina

Hishaw și colab. (1926) au preparat un extract hidrosolubil din corpul galben al scroafei, care determină relaxarea simfizei pubiene a cobaiului și a altor rozătoare, efect pe care l-au atribuit unui hormon pe care l-au denumit relaxină. În decursul timpului, numeroși autori au negat existența acestui „al patrulea hormon ovarian", acțiunile sale fiind atribuite estrogenilor și/sau progestagenilor. Astăzi prezența sa nu este negată, dar în afara faptului că are structură polipeptidică, greutate moleculară de aproximativ 9 000 și că în realitate pare să fie reprezentat de cel puțin trei substanțe diferite nu se știe foarte mult, hormonul nefiind încă izolat în stare pură. Cele trei substanțe active ar fi relaxina (substanța relaxantă a simfizei), factorul uterorelaxant și un factor cu acțiune progestativă asupra uterului.

Botella-Llusia (20) sistematizează astfel acțiunile fiziologice ale relaxinei:

a) relaxarea simfizei pubiene, care este importantă numai la rozătoare și servește la dozare (unități cobai);

b) relaxarea musculaturii uterine și efectul paralizant asupra contractilității, care este potențat de progestageni, au fost demonstrate tocografic și utilizate în clinica umană (extrase purificate de hormon) în boala abortivă și prevenirea nașterii premature, precum și în dismenoree;

c) înmuierea colului și facilitarea dilatației prin creșterea inbibiției cu apă și fluidificarea substanței fundamentale a țesutului conjunctiv, datorită depolimerizării mucopolizaharidelor;

d) creșterea greutății uterine și a conținutului uterin în apă și glicogen, atît la gravidă cît și la negravidă, precum și efecte endometriale secretorii de tip progestativ.

Prezența relaxinei în concentrații reduse a fost demonstrată și în placentă, iar în sînge a fost evidențiată numai la femeia gravidă, la care i se atribuie un rol în menținerea sarcinii și în cursul nașterii (a se vedea „Endocrinologia sarcinii").

Gonadostatul

Eliminarea aproximativ lunar din ovarul femeii adulte a unui ovul matur apt de a fi fecundat și pregătirea organelor genitale și a întregului organism pentru ca, în eventualitatea fecundației, oul să se poată nida și să-și înceapă evoluția este un proces complex a cărui reglare este asigurată de centri multipli, încă imperfect cunoscuți în totalitate. Aceste procese includ secreția și eliberarea de gonadotropine din adenohipofiză, sub acțiunea neurohormonilor hipotalamici de eliberare, descărcați sub influența variațiilor cantitative ale hormonilor steroizi sexuali, precum și factorii de influență cu mediație nervoasă ai sistemului limbic și ai altor zone supraetajate din sistemul nervos central, care determină comportamentul sexual al femeii și a căror activitate este modulată de asemenea de nivelul sterolilor sexuali circulanți (Fig. 14). Acest aparat complex homeostatic, extins în zone variate, cu numeroase interrelații, este denumit astăzi *gonadostat*, noțiune adecvată fiziologic pentru a desemna, la nivelul actual al cunoștințelor, totalitatea influențelor de reglare ale funcției gonadice.

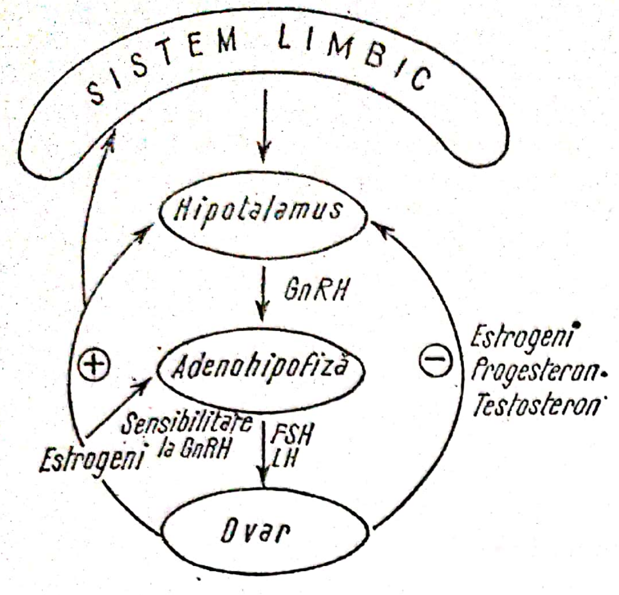


Fig. 14 — Schema axului gonadostat-ovare și a influențelor reciproce dintre etajele sale (reprodusă după Dorothy B. Vilee).

Controlul hipotalamo-hipofizar

Sistemul hipotalamus-adenohipofiză constituie din punct de vedere funcțional o unitate, dar pentru ușurința prezentării componentele sale vor fi expuse separat:

Adenohipofiza

Anatomie funcțională. Hipofiza, glandă endocrină situată în șaua turcească, este constituită la om din lobi cu origine embriologică și cu activitate funcțională diferită: lobul anterior sau adenohipofiza și lobul posterior sau neurohipofiza.

Adenohipofiza constituie 75% din greutatea totală a glandei și prezintă modificări dimensionale în cursul vieții, legate de vîrstă sau de starea de gestație. Embriologic, adenohipofiza provine dintr-o evaginare a peretelui superior al cavității orale primitive, denumită punga Rathke, care se separă în săptămîna a patra de locul de origine printr-un strat mezodermal din care se dezvoltă corpul osului sfenoid. Din polul superior al pungii Rathke se dezvoltă *porțiunea tuberală*, care la unele specii învelește tija neurală și eminența mediană, în timp ce la om este prezentă numai ca un strat celular subțire pe fețele anterioară și laterale ale structurilor susnumite. Mugurele celular anterior formează prin proliferare *porțiunea distală* a glandei, în timp ce un mugure celular posterior va forma *porțiunea intermediară*, foarte slab dezvoltată la om, care se alătură neurohipofizei. Lumenul pungii Rathke se obliterează, de obicei în săptămîna a noua, uneori la adult persistînd mici chisturi cu conținut coloidal la joncțiunea dintre porțiunea distală și neurohipofizară, în interiorul corpului osului sfenoid sau sub acesta. Celulele acestor resturi embrionare conțin în interior granule de secreție și au rol vicariant după hipofizectomie.

Vascularizația hipofizei este asigurată de două perechi de artere. Arterele hipofizare superioare, provenite din arterele carotide interne, se divid în ramuri anterioare și posterioare, care se capilarizează în eminența mediană pe tija pituitară, formînd o rețea capilară primară densă, cu originea în niște structuri vasculare specializate numite *gomitoli* — arteriole terminale cu pereți musculari. Arterele hipofizare inferioare, cu originea în porțiunea intracavernoasă a carotidelor interne, se ramifică în ramuri mediale și laterale, care se anastomozează cu ramurile corespunzătoare controlaterale, formînd un inel arterial în jurul lobului neural, din care pătrund ramuri arteriale mici în interiorul neurohipofizei. Sîngele venos din rețeaua capilară primară formată de ramurile arterelor hipofizare superioare este colectat într-o serie de vene paralele, situate pe fața anterioară a tijei pituitare, care se recapilarizează într-un sistem de capilare sinusoide în porțiunea distală a adenohipofizei. Această rețea capilară secundară este distribuită printre celulele secretante ale adenohipofizei, limita de separare dintre sînge și celule fiind alcătuită numai de endoteliul capilar și spațiul perisinusoidal, în care sînt prezente proiecții microscopice ale celulelor și granule secretorii extracelulare. Prin sistemul port hipofizar sîngele circulă de la eminența mediană către porțiunea distală, transportînd neurohormoni hipotalamici de eliberare (*Releasing Hormones* = RH).

Inervația adenohipofizei, exclusiv vasomotorie, se realizează de către filetele nervoase provenite din plexul carotidian, care însoțesc ramurile arteriolare. Rolul reglator funcțional al celor cîteva fibre nervoase care trec din neurohipofiză în adenohipofiză a fost infirmat (34, 97).

Celulele secretoare ale adenohipofizei se grupează în mai multe populații, fiecare secretînd hormoni diferiți. Tipurile celulare ale adenohipofizei constituie încă subiect de discuții, deoarece ele au fost încadrate de diverși autori în categorii diferite, în funcție de tehnicile de colorație utilizate și de specia la care sînt studiate.

Colorația cu hematoxilină-eozină caracteriza în adenohipofiză trei populații celulare: celulele cromofobe, bazofile și acidofile; această tehnică este inadecvată pentru a explica secreția independentă a hormonilor polipeptidici cunoscuți și poate și a altor polipeptide hormonale, a căror funcție nu este precizată (34). Colorația PAS a permis identificarea, în cadrul celulelor bazofile, a celulelor care secretă hormonii cu structură glicoproteică (TSH, FSH, LH), aceste celule PAS-pozitive fiind denumite celule mucoide. Utilizarea combinată a colorației cu acid performic și albastru alcian a permis identificarea în adenohipofiză a unor celule *R* (care se colorează roșu), cu conținut ridicat de mucopolizaharide neutre și a unor celule *S* (care se colorează albastru), cu conținut ridicat de mucopolizaharide acide cu aminoacizi cu sulf (cistina), celule care, la rîndul lor, se împart în subtipurile S_1 și S_2. De un real folos în identificarea populațiilor celulare din adenohipofiză au fost metodele imunohistochimice, care utilizează anticorpi induși prin injectarea unui hormon purificat la o altă specie. Microscopia electronică a arătat că granulele secretorii specifice din celule diferă ca formă și dimensiuni, permițînd distincția între tipurile celulare.

În ultimii ani s-a impus clasificarea celulelor adenohipofizei bazată pe organul-țintă stimulat de hormonul respectiv (16, 39):

Celulele acidofile (celulele α) includ celulele somatotrope și celulele lactotrope. *Celulele somatotrope* (celule *S*), dispuse în cordoane de-a lungul capilarelor sinusoide, conțin granule secretorii sferice de 350—400 nm diametru. Pe baza observației că în gigantism adenoamele hipofizare sînt constituite din celule *S*, pe fixarea specifică a anticorpilor anti-STH marcați și pe identificarea STH în granulele acestor celule, după izolarea lor din hipofiza de șobolan prin digestie cu tripsină și ultracentrifugare, se admite că aceste celule secretă hormonul de creștere.

Celulele lactotrope (luteotrope, mamotrope sau prolactinice), cu afinitate tinctorială pentru azocarmin și pentru eritrozină, au granule secretorii de 550—615 nm, cu margini neregulate. Activitatea maximă a acestor celule este prezentă în timpul lactației, în timp ce după înțărcare granulele secretorii sînt eliminate de lizozomi printr-un proces de crinofagie și se produce involuția organitelor celulare implicate în sinteza protidică (aparat Golgi, reticul endoplasmic). Numărul celulelor lactotrope crește încă din timpul sarcinii, atît în hipofiza maternă cît și în cea fetală, sub influența concentrațiilor mari de estrogeni circulanți (34).

Celule bazofile sînt mai dificil de distins prin colorația cu hematoxilină, dar se pot identifica cu uşurinţă prin reacţia PAS-pozitivă, precum şi prin fixarea albastrului de anilină din coloraţia tricromică Mallory. Între celulele bazofile se pot identifica cel puţin două populaţii celulare: celulele tireotrope şi celulele gonadotrope. *Celulele tireotrope* (celule *T*, β-bazofile) sînt dispuse în cuiburi în zona centrală mucoidă a adenohipofizei, fără contact direct cu sinusoidele. Granulele secretorii au diametrul de 140—160 nm, margini uneori neregulate şi densitate electronică mică. Faptul că aceste celule se hipertrofiază după tiroidectomie, se atrofiază după administrare de tiroxină şi fixează specific anticorpii anti-TSH marcaţi cu peroxidază, permite afirmaţia că ele sînt răspunzătoare de secreţia de tireotropină. *Celulele gonadotrope* (celule *G*, δ-bazofile) sînt mari, cu margini rotunjite, dispuse mai aproape de capilarele sinusoide şi PAS-pozitive. Aparatul Golgi situat juxtanuclear este bine reprezentat, ca şi reticulul endoplasmic, cu cisterne destinse de un conţinut cu densitate electronică redusă. Granulele secretorii sînt sferice şi au diametrul de 150—250 nm. Identificarea acestor celule ca secretoare ale gonadotropinelor hipofizare s-a făcut prin tehnici de imunohistofluorescenţă. În centrul glandei se fixează predominant anticorpii anti-LH marcaţi, în timp ce spre periferie se fixează, pe secţiuni, ambele tipuri de anticorpi. Separarea a două subpopulaţii diferite, una secretantă de FSH (celule G_1) şi alta de LH (celule G_2), este încă insuficient argumentată, deoarece antiserurile specifice dau reacţii încrucişate din cauza unor determinanţi antigenici comuni celor două gonadotropine şi din cauza impurităţii antigenilor utilizaţi la prepararea antiserurilor. Există indicaţii că cele două populaţii celulare (G_1 şi G_2) reacţionează diferit la castrare şi la administrarea de LH şi FSH (16).

Celulele cromofobe sau de rezervă constituie o populaţie celulară neomogenă, alcătuită din celule de talie mică, cu citoplasmă puţină, grupate în interiorul cordoanelor celulare. Clasic se considera că aceste celule nu au funcţie secretorie, deoarece microscopia optică nu a identificat granule în interiorul lor. Astăzi se admite că celulele cromofobe constituie o populaţie celulară de rezervă, parţial nediferenţiate, capabile să evolueze atît către acidofile, cît şi către bazofile. Microscopia electronică arată lipsa de omogenitate a acestei populaţii celulare, aspecte diferite de evoluţie către bazofile sau acidofile, în funcţie de morfologia aparatului Golgi şi prezenţa, în unele din ele, a unui număr redus de granule secretorii mici, nedetectabile prin microscopia optică, sau a unor granule secretorii cu caracteristici tinctoriale variabile — celulele amfofile.

Celulele corticotrope (celule *C*) au fost clasificate anterior drept celule cromofobe din cauza numărului şi dimensiunilor reduse ale granulaţiilor lor. Aceste celule sînt distribuite în porţiunea adenohipofizei derivată din mugurele medial mucoid, precum şi în porţiunea neurohipofizei imediat vecină cu adenohipofiza, care la om ar corespunde cu porţiunea intermediară rudimentară. Celulele corticotrope au formă stelat-neregulată, cu prelungiri care se termină pe celulele învecinate sau pe capilarele sinusoide, reticul endoplasmic rar şi cîteva granule secretorii PAS-pozitive de 200—250 nm, localizate periferic. După adrenalectomie, numărul şi dimensiunea celulelor corticotrope cresc, ca şi conţinutul lor în granule secretorii, în timp ce administrarea de cortizol produce modificări inverse, ceea ce le indică drept sursă de ACTH. În acelaşi sens pledează şi fixarea imunohistochimică specifică a anticorpilor anticorticotropină marcaţi cu peroxidază. Antiserurile anti-MSH α sau β marcate se fixează de asemenea pe celulele corticotrope, demonstrînd că MSH şi ACTH sînt secretate probabil de acelaşi tip de celule, ceea ce concordă cu variațiile asemănătoare ale celor doi hormoni în unele tulburări corticosuprarenale (16, 34).

Hormonii secretați de adenohipofiză sînt:

— corticotropina (ACTH) care stimulează creșterea corticosuprarenală și secreția de hormoni glucocorticoizi și androgeni;

— hormonii de stimulare a melanogenezei (MSH), dintre care în plasma umană normală a fost detectat numai β-MSH, care ar stimula sinteza de melanină în celulele dendritice din membrana bazală a epidermului;

— hormonul de creștere (STH, somatotropina, GH), care accelerează creșterea organismului;

— tireotropina (TSH), care stimulează creșterea și secreția tiroidiană;

— hormonul de stimulare foliculară (FSH);

— hormonul luteinizant (LH,ICSH);

— prolactina (hormonul luteotrop, hormonul lactogen, hormonul mamotrop).

Ultimii trei hormoni avînd influențe directe asupra reproducerii vor fi prezentați detaliat în continuare.

Gonadotropinele

Structură și proprietăți fizico-chimice. Hormonii gonadotropi (FSH și LH), împreună cu TSH, sînt hormonii cu structură glicoproteică. Ei derivă, ca și HCG placentar, prin evoluția biochimică a unei molecule primitive comune și sînt alcătuiți dintr-o parte protidică și una glucidică. Porțiunea protidică este constituită din două tipuri de polipeptide: lanțurile α și lanțurile β, legate prin legături necovalente. Lanțurile α au o secvență de aminoacizi identică sau aproape identică la toți acești hormoni glicoprotidici, sînt lipsite de activitate biologică și semnificația lor nu este cunoscută. Lanțurile β conțin 110—120 de aminoacizi, a căror secvență prezintă diferențe mari de la un hormon la altul și conferă hormonilor respectivi specificitate de acțiune. Lanțurile β izolate au activitate biologică redusă, dar prin recombinarea lor cu lanțurile α rezultă un produs hibrid a cărui activitate biologică este aceea a lanțului β: hibridul lanț α al LH + lanț β al TSH are activitate TSH, în timp ce hibridul lanț α al TSH + lanț β al LH are activitate LH. Componenta glucidică a moleculei hormonale cuprinde fucoză, manoză, galactoză, glucozamină, galactozamină și acid sialic. Hexozele reprezintă 11,5% din greutatea moleculară pentru FSH uman și 11,0% pentru LH, hexozamina 9,1% și, respectiv, 3,1%, iar acidul sialic 5,2% și, respectiv, 1,4% (120). Pentru fiecare gonadotropină există diferențe în conținutul glucidic, care le conferă o microheterogenitate și care sugerează că legarea catenei glucidice de componenta polipeptidică nu este sub control metabolic riguros (34).

Gonadotropinele n-au fost încă izolate în formă chimic pură și de aceea greutatea lor moleculară este apreciată diferit, în funcție de gradul de puritate al produsului, pentru FSH între 32 000 și 36 000 (120), iar pentru LH între 28 000 (108) și 33 150 (120). Constanta de sedimentare pentru FSH a fost calculată la 2,97 S, iar pentru LH — 2,79 S (120).

Izolarea gonadotropinelor sub formă încă insuficient purificată chimic explică menținerea încă a exprimării conținutului în gonadotropine al unui țesut sau lichid biologic în unități internaționale. Unitatea internațională are la bază al doilea preparat internațional de referință (*Second International Reference Powder* = IInd IRP = = IRP-2) al OMS, preparat din urina de femeie menopauzată de către Donini (1960), denumit și Pergonal 23 (20).

Metoda cea mai utilizată astăzi pentru dozarea gonadotropinelor în sînge este aceea radioimunologică, iar pentru standardizare se utilizează antigeni purificați, a căror activitate biologică nu coincide însă cu activitatea radioimunologică, ultima fiind mai mare, deoarece în lichidele biologice, pe lîngă molecule de hormon biologic active, se mai găsesc și fragmente polipeptidice imunologic active, dar biologic inactive. De aceea exprimarea rezultatelor se face în m.U.I./ml în funcție de IRP-2, sau în mg față de preparatul purificat crud de hipofiză umană (24, 34).

Secreție și catabolism. Sinteza de gonadotropine în celulele specializate ale adenohipofizei este un proces continuu, hormonii fiind depozitați sub formă de granule secretorii în celulele respective. Conținutul granulelor se eliberează ritmic în capilarele sinusoide prin exopinocitoză, sub acțiunea hormonului (hormonilor) hipotalamic corespunzător (LRH) și/sau după înlăturarea inhibiției impuse de nivelul sterolilor sexuali din sîngele care irigă hipofiza. Conținutul hipofizar în gonadotropine se apreciază prin dozarea radioimunologică a nivelurilor lor serice, după administrarea unei doze standard de LRH (100 μg) (36), și prezintă variații fiziologice în funcție de vîrstă: prepubertar valorile sînt scăzute, în perioada de maturitate sexuală în hipofiza femeii se găsesc în medie 200 U.I. FSH și 700 U.I. LH, iar după menopauză conținutul hipofizei crește la valori de aproximativ 1 700 U.I., atît pentru FSH cît și pentru LH (34). Producția zilnică de gonadotropine este la femeia adultă de 500—1 100 U.I. LH, iar după menopauză crește la 3 000—4 000 U.I./zi.

Gonadotropinele hipofizare exogene injectate dispar din plasmă cu un timp de înjumătățire de 30—60 min., excreția lor făcîndu-se prin urină (dozat radioimunologic) în proporții diferite: 36% pentru FSH și 5% pentru LH, iar rata *clearance*-ului metabolic al LH, determinată prin tehnica perfuziei constante, este de 25 ml/min., nefiind influențată de funcția gonadică. Aceste date indică o sinteză activă de gonadotropine în hipofiză, întreaga cantitate de hormon depozitat fiind reînnoită la fiecare 12—24 de ore (34).

Gonadotropina corionică umană (HCG), deși are o structură polipeptidică asemănătoare cu LH, are semiviață plasmatică mult mai lungă — 8 ore prin metode biologice și încă și mai lungă prin metode radioimunologice, iar *clearance*-ul plasmatic mai redus — 1 ml/min. Aceste deosebiri se explică prin conținutul mare în glucide și în special în acid sialic (9%), ceea ce imprimă diferențe în catabolizarea hepatică, ce determină panta de creștere a nivelurilor sanguine ale HCG deosebit de accentuată la începutul sarcinii. În acest sens pledează și faptul că înlăturarea enzimatică a acidului sialic din molecula de HCG scurtează semiviața sa plasmatică și îi crește extracția hepatică, fără a-i modifica activitatea biologică tisulară (34).

Eliminări urinare. Gonadotropinele se elimină prin urină în cantități aproximativ paralele cu valorile lor plasmatice, prezentînd modificări legate de vîrstă și sex: creșterea pubertară a eliminărilor de gonadotropine ajunge la valori aproape duble față de cele prepubertare și apare mai precoce pentru FSH și mai tîrziu pentru LH; gonadectomia atrage după sine creșterea valorilor plasmatice, precum și a eliminărilor urinare de gonadotropine. La femeie apar variații importante ale eliminărilor urinare în cursul ciclului sexual, iar după menopauză valorile cresc mult.

Între valorile dozărilor plasmatice și urinare de gonadotropine există diferențe, după cum se utilizează metodele biologice sau radioimunologice. Cînd metodele biologice dau rezultate cu valori joase sau medii, dozările radioimunologice sînt concordante în proporție de 75% din cazuri pentru FSH şi 96% — pentru LH, în timp ce atunci cînd rezultatele dozărilor biologice au valori mari — aşa cum se întîmplă în menopauză — dozările radioimunologice sînt concordante în 80% din cazuri pentru FSH şi numai în 18% — pentru LH, ceea ce indică, fie o creştere diferenţiată a celor două gonadotropine în menopauză (predominant FSH), fie o secreţie hipofizară excesivă de lanţuri polipeptidice α, care dau reacţie pozitivă radioimunologic şi negativă biologic (24). Faptul că gonadotropinele izolate din urina femeilor la menopauză au o activitate asemănătoare calitativ cu aceea a gonadotropinelor hipofizare umane, dar cantitativ de 25 de ori mai redusă, precum şi scăderea pantei curbei dozărăspuns după administrarea primelor, comparativ cu cele din urmă, indică de asemenea că, fie în circulaţie, fie la trecerea prin rinichi se produc modificări în molecula de FSH, care îi scad activitatea biologică (34). Existenţa unor modificări calitative ale gonadotropinelor urinare faţă de cele circulante este indicată de prezenţa în urină a unor substanţe *LH-like*, care reacţionează pozitiv la dozările imunologice şi radioimunologice. Aceste substanţe care lipsesc din plasmă determină apariţia unor vîrfuri adiţionale urinare, care ating valori de 50—400 mU.I./ml, au o incidenţă mai mare în timpul menstruaţiilor şi în faza foliculară a ciclurilor şi pot fi provocate prin administrarea exogenă de estrogeni. Vîrfurile *LH-like* nu afectează valorile urinare ale FSH, care continuă să fie paralele cu cele plasmatice (47, 140).

Acţiunile gonadotropinelor. Încă de la sfîrşitul celui de-al doilea deceniu al secolului nostru au fost descoperite acţiunile gonadotropinelor de stimulare a gonadelor, Zondek şi Aschheim (1926) şi Smith (1926) arătînd că extractele hipofizare sînt active asupra ovarelor la animale. Progrese importante s-au realizat însă numai după ce au început să fie preparate extrase de gonadotropine din urina femeilor menopauzate *(Human Menopausal Gonadotropin* = HMG) (Donini şi colab. 1967), din hipofiza de la cadavre umane *(Human Pituitary Gonadotropin* = HPG) (Gemzell şi colab. 1966), precum şi din serul de iapă gravidă *(Pregnant Mare Serum* = PMS); deoarece toate aceste preparate sînt impure şi reprezintă amestecuri de FSH şi LH în proporţii variate, individualizarea acţiunilor fiecărei gonadotropine întîmpină încă dificultăţi. În ultimii ani metodele de studiu s-au ameliorat prin utilizarea preparatelor mai sus citate împreună cu antiseruri anti-LH în special şi anti-FSH, ultimele de specificitate mai redusă.

FSH determină creşterea şi dezvoltarea foliculilor ovarieni, precum şi secreţia de estrogeni de către foliculii în creştere. Există încă dubii dacă una sau alta dintre acţiuni sînt determinate de FSH singur sau în conjuncţie cu micile cantităţi de LH care contaminează preparatele utilizate; de aceea, unii autori (91) consideră că numai creşterea şi dezvoltarea foliculului ovarian sînt produse de FSH singur, în timp ce secreţia de estrogeni are loc doar în prezenţa LH (23).

S-a demonstrat că după administrarea intravenoasă de FSH hipofizar, nivelul plasmatic atinge valoarea maximă la 10 min. şi revine la valorile de control în primele cîteva ore, iar în 24 de ore cea mai mare parte din produsul injectat s-a eliminat prin urină (23). După o singură injecţie de FSH, în doză eficientă, valorile estrogenilor continuă să crească timp de 10—12 zile în timp ce măsurarea radioimunologică a FSH în lichidul folicular nu indică vreo stocare de gonadotropină. Investigaţii ulterioare *in vitro*, pe ovare intacte de şoarece, au indicat că după administrarea de FSH se produce o creştere a captării tisulare de timidină tritiată cu o corelaţie bună dozăefect, ceea ce sugerează că unele grupărţi din moleculă sînt responsabile de transportul hormonului, în timp ce altele sînt responsabile de acţiunea pe ovar. Această tehnică de studiu este însă limitată în studierea situsurilor receptoare de faptul că hormonul iodat are o activitate biologică mai redusă decît cel nativ. Este posibil ca răspunsul folicular la gonadotropina administrată exogen să fie mediat de estrogeni, deoarece în timpul creşterii şi dezvoltării foliculare celulele tecale secretă activ estrogeni (34), această sensibilitate apărînd precoce după naştere, dar precedînd totdeauna efectul de creştere a greutăţii ovariene determinat de FSH (49).

Majoritatea preparatelor de FSH utilizate avînd şi activitate LH, administrarea lor la femei poate determina hiperstimulare ovariană, manifestată prin apariţia de chisturi mari, susceptibile de multiple complicaţii (hemoragie intrachistică sau intraperitoneală, infecţie, torsiune etc). Hiperstimularea ovariană este stadializată astfel (125): gradul I — estrogeni urinari peste 150 µg/24 de ore, pregnandiol peste 10 mg/24 de ore; gradul al II-lea — se adaugă mărirea dimensiunilor ovarelor la examenul clinic; gradul al III-lea — se adaugă formarea de chisturi ovariene şi creşterea ponderală; gradul al IV-lea — se adaugă apariţia greţurilor şi diareei; gradul al V-lea — se adaugă apariţia ascitei şi hidrotoraxului; gradul al VI-lea include alterări ale volemiei şi echilibrului fluido-coagulant al sîngelui. Prevenirea acestor complicaţii impune monitorizarea îngrijită, clinică şi biologică, a tratamentului cu gonadotropine; de asemenea s-a constatat că după astfel de tratamente creşte frecvenţa sarcinilor gemelare: 49% din totalul sarcinilor obţinute pe 1 770 de cicluri de tratament la 811 paciente.

LH determină la femeie maturarea terminală a foliculului ovarian cel mai dezvoltat, ponta ovulară, dezvoltarea şi menţinerea corpului galben, precum şi sinteza hormonală în ovar. Acţiunile LH sînt mai bine cunoscute, comparativ cu cele ale FSH, deoarece majoritatea cercetărilor s-au făcut cu gonadotropină corionică umană (HCG), care are în mare parte proprietăţi chimice, biologice şi imunologice asemănătoare cu LH. Acest hormon, singur, poate produce maturare terminală a foliculului ovarian şi ponta ovulară numai la şobolan, în timp ce la om HCG singur nu determină ovulaţie, producerea acestui proces necesitînd un raport optim între FSH şi LH (129, 136). Experimental s-a produs ovulaţie pe ovare umane perfuzate *in vitro* cu un mediu semisintetic lipsit de hemoglobină, în sistem închis de recirculare, consecutiv stimulării cu un amestec de HCG şi HMG cu conţinut de 22,9 U.I. LH/ml şi 3 U.I. FSH/ml. Studiile metabolice arată că prin stimulare se produce o activare de două-trei ori a respiraţiei tisulare şi a glicolizei pînă în momentul rupturii foliculare. Eliberarea de energie se face în proporţie de 93% prin reducerea oxidativă a glucozei şi numai 7% prin glicoliză anaerobă. Sub influenţa LH creşte de trei-patru ori captarea de oxigen de către celulele granuloase izolate, dar creşte şi glicoliza, după cum arată intensificarea captării de glucoză şi a producţiei de acid lactic în foliculul de şobolan şi de om (133).

Efectul LH de menţinere a corpului progestativ ovarian a fost demonstrat prin utilizarea de LH uman (hLH) foarte purificat, la paciente care suferiseră hipofizectomie totală pentru craniofaringioame şi la care ovulaţia s-a declanşat prin stimulare adecvată cu HMG, urmată de trei injecţii intravenoase cu cîte 800 U.I. hLH, la interval de 8 ore, doză astfel calculată încît să producă o creştere a LH plasmatic similară cu aceea a vîrfului de LH din ciclurile normale; corpul progestativ astfel format şi-a încetat însă funcţia după şase zile de la ovulaţie. Continuarea administrării de doze mici de hLH (cîte 400 U.I./zi), pînă în ziua a 14-a de la ovulaţie, astfel încît să se asigure niveluri plasmatice de LH asemănătoare celor din faza postovulatorie a unui ciclu normal, a realizat prelungirea vieţii şi activităţii corpului progestativ timp de 17 zile, ceea ce confirmă că corpul progestativ uman este LH-dependent. Creşterea ulterioară a dozelor de hLH la 1 600 U.I./zi nu a prelungit durata de viaţă a corpului progestativ peste 22 de zile, ceea ce arată că ea este fiziologic predeterminată (66).

Acţiunile LH asupra steroidogenezei ovariene se exercită la nivelul corpului progestativ ovarian şi la nivelul elementelor negerminale ale ovarului. În corpul progestativ, LH produce accelerarea conversiei mitocondriale a acetatului în scualen — precursorul sintezei de colesterol — precum şi accelerarea conversiei colesterolului în 20-hidroxicolesterol, un produs intermediar strict necesar pentru sinteza progesteronului. Aceste acţiuni sînt mediate de AMP ciclic, dovadă fiind că adaosul de AMP ciclic în mediul de incubaţie al corpilor progestativi creşte atît încorporarea de acetat în colesterol, cît şi transformarea acestuia în pregnenolon. Aceste acţiuni ale LH, ca şi ale AMP ciclic, sînt blocate de puromicină şi cicloheximidă, ceea ce indică implicarea unei activări a sintezei proteice în mecanismul de acţiune al LH. Deoarece actinomicina D nu inhibează *in vitro* procesul de activare a conversiunilor hormonale în secţiunile de corp progestativ, s-a tras concluzia că gonadotropina reglează formarea unei proteine specifice, utilizînd ARN preexistent. În acest proces sînt implicate şi prostaglandinele, deoarece ele stimulează sinteza de progesteron în ţesutul luteal, activitatea adenilciclazei şi acumularea de AMP ciclic (90), iar antagoniştii prostaglandinelor pot bloca stimularea de către LH a acumulării de AMP ciclic în ovar. Rapiditatea creşterii AMP ciclic după adaosul de LH în mediul de incubare permite supoziţia că mecanismul de acţiune nu este mediat în exclusivitate de modificări ale sintezei proteice, ci probabil şi de modificări ale unor situsuri enzimatice şi/sau membranare (Fig. 15).

Aceste date fac ca astăzi să nu mai fie admisă asemănarea modului de acţiune al LH la nivelul ovarului cu acela al ACTH asupra corticosuprarenalei. ACTH, conform ipotezei lui Haynes şi colab. (1960), ar determina activarea fosforilazei din ţesutul-ţintă, via AMP ciclic, iar aceasta ar activa liza glucozei pe calea şuntului pentozelor, ceea ce ar duce la formarea de NADPH, care, la rîndul său, stimulează conversiunile din sinteza sterolică, indicate anterior. Or, s-a demonstrat că deşi în ţesutul luteal există concentraţii enzimatice adecvate, doar o cotă redusă de glucoză ia calea şuntului pentozelor, iar NADPH nu influenţează conversia acetatului în steroizi. Pe de altă parte, conversiunea mitocondrială a colesterolului în pregnenolon pare mai puţin dependentă de disponibilul de NADPH decît de permeabilizarea membranei mitocondriale, care permite ieşirea din organit a pregnenolonului format, care astfel devine accesibil transformărilor ulterioare din fracţiunea microsomală (70).

La nivelul elementelor negerminale ale ovarului (stroma ovariană), LH stimulează, probabil prin aceleaşi mecanisme, sinteza hormonală, dar din cauza unor restricţii enzimatice caracteristice acestui ţesut rezultă formarea de androstendion, DHEA şi testosteron (55).

Aceste acţiuni ale LH fac ca în ovarul luteinizat să se producă o depleţie în colesterol şi acid ascorbic, precum şi o producţie crescută de acid lactic, care ar putea fi răspunzătoare *in vivo* de creşterea fluxului sanguin ovarian şi a permeabilităţii vasculare, ca răspuns la acţiunea LH. S-a demonstrat în aceste condiţii o creştere a captării tisulare ovariene de

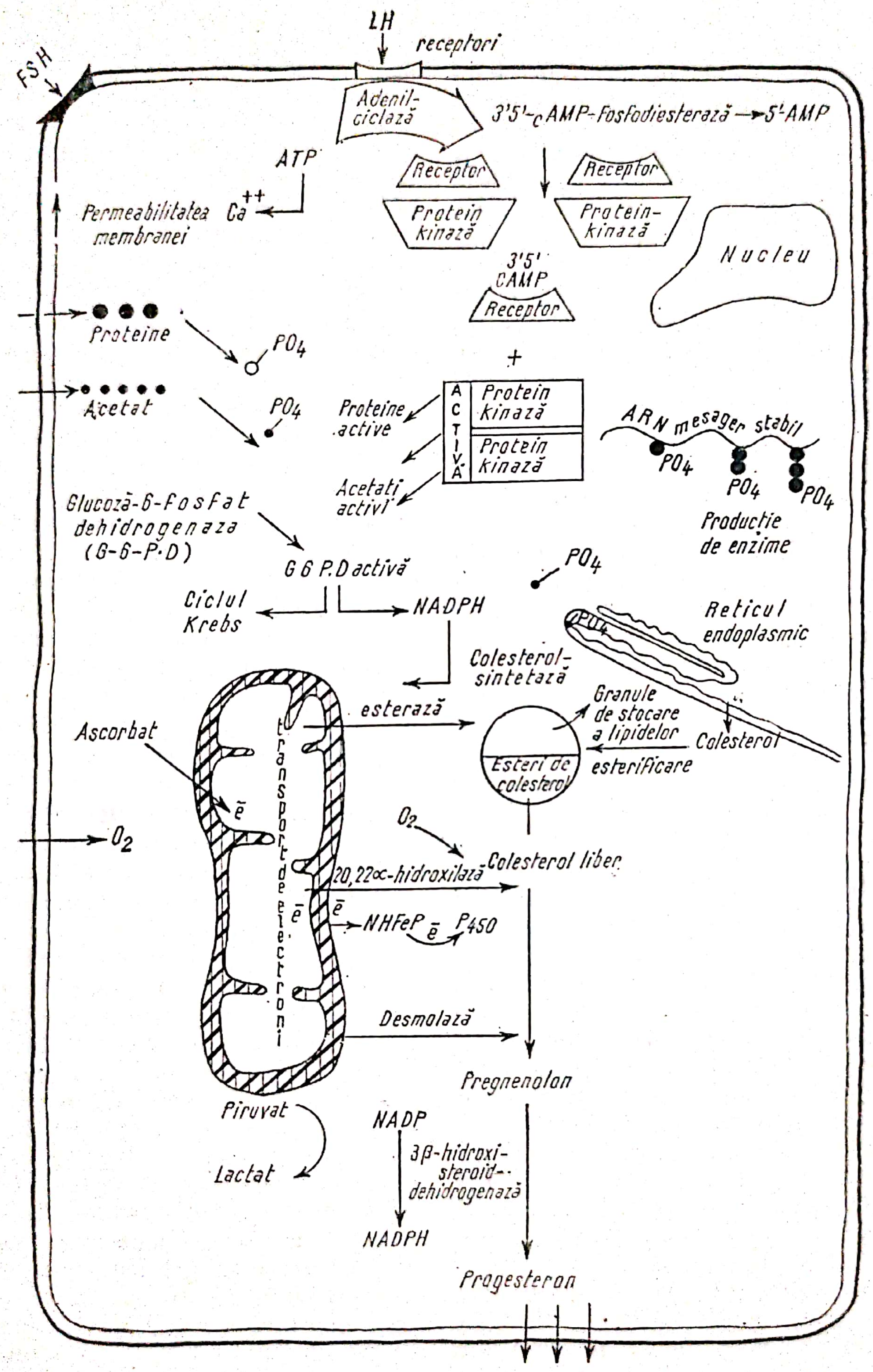

LH
receptori
FSH
Adenil-ciclază
3'5'-cAMP-Fosfodiesterază → 5'AMP
ATP
Receptor
Receptor
Protein kinază
Protein-kinază
Permeabilitatea membranei
Ca++
3'5' CAMP
Receptor
Nucleu
Proteine
PO4
+
Acetat
PO4
Proteine active
ACTIVĂ
Protein kinază
Protein kinază
ARN mesager stabil
PO4
PO4
PO4
Acetaţi activi
Glucoză-6-fosfat dehidrogenaza (G-6-P-D)
Producţie de enzime
G 6 P.D activă
PO4
Ciclul Krebs
NADPH
PO4
Reticul endoplasmic
Colesterol-sintetază
esterază
Granule de stocare a lipidelor
Colesterol
Ascorbat
transport de electroni
Esteri de colesterol
esterificare
ē
O2
O2
Colesterol liber
20,22∝-hidroxilază
ē
ē
NHFeP
ē
P450
Desmolază
Pregnenolon
Piruvat
NADP
Lactat
3β-hidroxi-steroid-dehidrogenază
NADPH
Progesteron

Fig. 15 — Mecanismul de acţiune al gonadotropinelor pe celula-ţintă foliculară a ovarului (reprodusă după Seegar Georgeanna Jones şi Anne Colston Wentz).

sodiu, apă, glucoză, galactoză şi acid aminoizobutiric (70).

Dinamica gonadotropinelor în ciclul sexual. La femeia matură, în condiţii fiziologice, valorile plasmatice şi urinare ale gonadotropinelor prezintă variaţii ciclice, care se află sub dublă comandă: acţiunea de eliberare a neurohormonilor hipotalamici şi acţiunea modulatoare directă hipofizară a hormonilor steroizi ai glandei-ţintă — ovarul—acţiuni discutate la „Privire sintotică asupra evoluţiei ciclului ovarian“

Concentraţiile plasmatice de FSH prezintă o tendinţă de creştere progresivă în faza foliculară precoce urmată, după ziua a 8-a—a 10-a, de scăderea progresivă a valorilor în a doua jumătate a fazei foliculare, atingînd valorile minime preovulator. Cu aproximativ 24 de ore înainte de ponta ovulară se produce o creştere rapidă a valorilor plasmatice de FSH pînă la un vîrf mediociclic de 24—32 mU.I./ml, după care, într-o singură zi, valorile FSH revin la nivelurile anterioare vîrfului şi continuă să scadă apoi lent pînă aproximativ cu 2 zile înainte de debutul sîngerării menstruale, cînd sînt atinse valori medii minime, sub 8 mU.I./ml. După acest moment, în continuare, în timpul menstruaţiei FSH plasmatic reîncepe să crească lent (Fig. 19).

Concentraţiile plasmatice ale LH prezintă o tendinţă de creştere progresivă în cursul fazei foliculare a ciclului menstrual pînă cu puţin timp înainte de ovulaţie, cînd valorile cresc mult, atingînd un vîrf cu variaţii între 40—150 mU.I./ml (35). După valorile de vîrf, nivelurile plasmatice ale LH scad în 24 de ore la valorile anterioare vîrfului şi apoi continuă să scadă lent, pînă la începutul ciclului menstrual următor, cînd reîncep să crească (Fig. 19). Vîrful mediociclic al LH este caracterizat prin valori de cel puţin două ori mai mari faţă de media valorilor plasmatice anterioare şi următoare lui; valorile medii ale LH în ziua dinaintea vîrfului şi în ziua următoare acestuia sînt mai mari decît mediile valorilor din celelalte zile ale ciclului.

Prin dozări radioimunologice repetate de LH şi FSH, în cursul aceleiaşi zile, nu au fost evidenţiate variaţii circadiene semnificative ale concentraţiilor plasmatice, ci doar descărcări neregulate, determinate de caracterul pulsatil al eliberării lor hipofizare (31).

Raportul dintre concentraţiile plasmatice ale celor două gonadotropine variază în cursul ciclului, ceea ce indică reglarea independentă a eliberării lor hipofizare; valoarea subunitară a raportului FSH/LH este propusă de unii autori (64) drept criteriu al normalităţii unui ciclu menstrual, alături de prezenţa vîrfului preovulator al estrogenilor, cu valori medii de 317 ± 61 pg/ml plasmă, şi de nivelurile plasmatice ale progesteronului peste 5 ng/ml la 5—8 zile după vîrful de LH.

Prolactina (Pr, PRL)

Structura chimică a PRL. Prolactina umană a fost izolată şi caracterizată fizico-chimic şi imunologic recent, demonstrîndu-se că are o greutate moleculară de aproximativ 23 000 şi o structură polipeptidică, fiind alcătuită din aproximativ 200 de aminoacizi, fără reziduu hidrocarbonat. Secvenţa aminoacizilor din structura prolactinei umane nu a fost încă precizată, dar studii preliminare sugerează că ar fi omoloagă în proporţie de 80% cu structura primară a altor prolactine de mamifere (oaie, porc). Prolactina de oaie este alcătuită din 198 de aminoacizi, avînd în moleculă trei legături disulfidice între hemicistinele situate în poziţiile 4—11, 58—173 şi 190—198. Sub raport structural, prolactina este foarte asemănătoare cu hormonul de creştere adenohipofizar (GH) şi cu somatomamotropina corionică (HCS, HPL), în moleculele tuturor acestor hormoni existînd mai multe segmente de lanț polipeptidic — totalizînd 146 de aminoacizi pentru prolactina de oaie — cu secvență aminoacidică similară, care se repetă de mai multe ori (de șase ori). Aceste constatări au dus la ipoteza că acești trei hormoni provin, în cursul evoluției filogenetice, dintr-unul și același peptid mai scurt, de 25—50 de aminoacizi, prin reduplicarea „în tandem“ a unei gene structurale unice și că procesele de diferențiere biochimică ar fi relativ recente pe scara filogenetică (98). Aceasta explică suprapunerile de activitate biologică și asemănările imunologice dintre acești trei hormoni. Diferențele de activitate biologică și imunologică dintre acești hormoni trebuie atribuite probabil acelor regiuni din structura lor care diferă prin compoziție și sînt situate în afara secvenței repetitive comune. Digestia triptică a prolactinei, ca și a hormonului de creștere, a dus la obținerea unor peptide mai mici, care își mențin, redusă cantitativ, activitatea biologică a hormonului din care provin (34, 97, 114).

Acțiunile PRL. Prolactina este un hormon prezent la toate vertebratele, cu o gamă largă de funcții, divers manifestate pe scara animală. Principalele acțiuni ale prolactinei sînt: în reproducere, în reglarea osmominerală, în creștere, la nivelul structurilor gonadice, precum și acțiuni sinergice cu sterolii gonadici; pe baza acestor date s-a sugerat că molecula prolactinei a fost subiectul unui proces evolutiv, căpătînd noi capacități funcționale în cursul filogeniei vertebratelor (17).

La om, singura funcție precizată a prolactinei este în inițierea și menținerea secreției lactate, funcție în care acționează împreună cu estrogenii, progestagenii, corticosteroizii și insulina, după cum rezultă din experiențele efectuate pe șoareci hipofizectomizați, adrenalectomizați și ooforectomizați. Prolactina injectată la iepure în canalele galactofore, în doze inactive pe cale sistemică, determină lactopoieză la animalul pretratat cu estrogeni și progestageni. Prin metoda explantelor de glandă mamară s-a demonstrat, la șoarece, că sinteza de cazeină este influențată de insulină, cortizol și prolactină: insulina produce inițierea sintezei de ADN, cortizolul este necesar pentru transmiterea capacității de sinteză a cazeinei în faza de proliferare, iar prolactina, împreună cu insulina, acționează postmitotic, pentru inducerea cazeinosintezei. Acești hormoni intervin împreună în dezvoltarea sistemului enzimatic al lactozosintetazei. Efectele prolactinei asupra explantelor mamare de șoarece au fost utilizate dealtfel pentru diferite metode de dozare a activității prolactinice a unor produse biologice (97).

Prolactina are acțiune certă asupra secreției lactate la om, fapt demonstrat de apariția în plasmă, la femeia lactantă, a aproximativ cinci vîrfuri tranzitorii de prolactină pe zi, care „pregătesc“ laptele pentru următorul supt (34).

Rolul posibil al prolactinei în apariția și dezvoltarea tumorilor de sîn la femeie este încă controversat. Concentrația serică a prolactinei la femeile cu cancer de sîn este între limitele normale, deși în cazurile cu risc familial crescut s-au comunicat concentrații semnificativ mai mari. Recent s-a descris o asociație semnificativă între cancerul de sîn și consumul crescut de rezerpină, deși nu s-a precizat dacă relația este mediată de eliberarea de prolactină de către rezerpină sau de alte efecte ale drogului. La animale, sarcina, sau creșterea estrogenilor sau a prolactinei circulante premergătoare administrării unui carcinogen, reduc incidența tumorilor, în timp ce modificări endocrine similare după administrarea carcinogenului au efecte opuse (17, 114).

La alte mamifere, prolactina are efect luteotrofic asupra corpilor progestativi ovarieni, dar nu influențează creşterea foliculară, ponta ovulară sau apariţia corpilor progestativi. Efectul de menţinere a funcţiei secretorii a corpului progestativ a fost demonstrat prima oară la şobolan, apoi la numeroase alte specii de mamifere. Date recente arată că efectul luteotrofic ar exista chiar la maimuţă: la maimuţa Rhesus tratamentul cu ergocriptină, care inhibează secreţia hipofizară de prolactină, determină, pe lîngă deprimarea lactaţiei, un declin rapid al secreţiei de progesteron şi regresia corpilor progestativi (22).

Intervenţia prolactinei în steroidogeneza ovariană la femeie este încă insuficient studiată. *În vitro*, concentraţia fiziologică a prolactinei este necesară pentru secreţia de progesteron de către celulele granuloase luteinizate din foliculii de Graaf umani, iar serurile antiprolactină în condiţii similare, ca şi concentraţiile foarte mari de hormon, suprimă secreţia de progesteron. Unii autori (63, 132) consideră însă că prolactina nu este implicată în menţinerea corpului progestativ la femeie, deoarece ovulaţia şi secreţia normală de progesteron pot fi produse şi la femeia hipofizectomizată, numai sub tratament cu gonadotropine. Pe de altă parte, este stabilit că în multe cazuri, după hipofizectomie, se mai pot detecta în ser concentraţii de prolactină normale sau chiar superioare valorilor fiziologice (113); această constatare, care s-a făcut prin metode radioimunologice utilizînd un sistem antigen standard-anticorp heterolog, ar putea pune în discuţie intervenţia unei reactivităţi imunologice încrucişate cu GH.

Influenţa prolactinei în determinarea comportamentului matern este recunoscută precoce pe scara filogenetică: în migrarea pentru depunerea icrelor la teleosteeni, în cuibărire, clocirea ouălor, secreţia laptelui din guşă şi hrănirea puilor la columbide. La mamifere, prolactina secretată în cantităţi mari în lactaţie pare să exercite asupra comportamentului matern doar un rol facilitant, prin acţiune directă asupra creierului.

Efectele metabolice ale prolactinei sînt asemănătoare cu acelea ale hormonului de creştere şi la om sînt minime. În schimb, la animale prolactina exercită o serie de efecte importante, printre care: stimularea creşterii somatice în stadiile larvare şi inhibarea reabsorbţiei cozii prin stabilizarea lizozomilor şi stimularea sintezei de colagen la amfibienii anurani, creşterea corpului şi penelor la păsări, lipoliză şi hiperglicemie, proliferarea melanoforelor. Prin inducerea creşterii numărului celulelor mucoase din piele şi branhii la unii peşti, precum şi prin stimularea reabsorbţiei de Na^+ la nivelul vezicii urinare, prolactina intervine în menţinerea echilibrului osmomineral. Dozele mari de prolactină ovină, administrate în unele cazuri de nanism hipofizar, produc efecte asemănătoare cu hormonul de creştere, inclusiv retenţia azotată, dar de intensitate mult mai slabă.

Secreţia PRL. Prolactina este secretată de celulele lactotrope ale adenohipofizei, în care este stocată sub formă de granule secretorii. La numeroase specii de mamifere, prolactina se găseşte în adenohipofiză în cantităţi aproape la fel de mari ca GH; astfel în extractele proaspete de hipofiză de şobolan, prolactina şi hormonul de creştere reprezintă 30—50% din conţinutul total proteic. Cantitatea de prolactină din adenohipofiza de şobolan este mai mare la femela matură decît la mascul. La om, conţinutul în prolactină al adenohipofizei este mult mai mic decît la alte specii de mamifere, cu excepţia perioadei de sarcină, cînd în adenohipofiză creşte mult numărul celulelor conţinătoare de granule prolactinice („celulele de sarcină"). Conţinutul în prolactină al unei hipofize umane este apreciat la 100 µg.

Se cunosc numeroşi stimuli ai descărcării de prolactină la om: stresul, sugerea mameloanelor atît la femeile lactante cît și în afara lactației (stimuli mediați probabil nervos, deși stimularea aceluiași neuromer în afara ariei mamelonare nu determină eliberare de prolactină), estrogenii, hipoglicemia insulinică, TRH, drogurile psihotrope (clorpromazina etc.), triptofanul. Toți acești stimuli acționează cu mare probabilitate la nivel hipotalamic, modificînd echilibrul dintre PRH și PRIH, care în mod normal este mult deplasat în favoarea ultimului (a se vedea „Hipotalamusul"). O parte din acești stimulatori ai eliberării de prolactină au fost recomandați pentru testarea în clinică a rezervei adenohipofizare de hormon, dar fiecare are dezavantaje majore: hipoglicemia insulinindusă determină eliberare de prolactină numai cînd valoarea ei scade sub 10 mg/100 ml, TRH nu este încă disponibil pentru utilizarea clinică, iar clorpromazina exercită efect stimulant numai în doze foarte mari (29).

Variații fiziologice ale PRL. Studiul concentrațiilor plasmatice ale prolactinei la om este dificil din cauza duratei de semiviață de numai 15 minute a hormonului și din cauza unor discrepanțe care apar între valorile obținute prin metodele biologice și cele radioimunologice, ultimele determinînd pe lîngă moleculele biologic active și precursori, metaboliți sau produși de degradare, care pot să prezinte variații cantitative în diferite condiții normale sau patologice. Pe de altă parte, metodele radioimunologice, utilizînd în majoritate cupluri heterologe antigen (PRL standard)-anticorp, nu exclud reacții încrucișate cu alți hormoni adenohipofizari prezenți în plasmă, explicînd lipsa unor variații semnificative ale nivelurilor prolactinei în cursul ciclului sexual (40).

Numeroase studii arată că nivelul seric al prolactinei prezintă variații ciclice la femeia matură normală, al căror *pattern* este asemănător cu cel al estrogenilor plasmatici, creșterea estrogenilor precedînd cu puțin pe aceea a prolactinei, ceea ce constituie un argument indirect asupra efectului estrogenilor de eliberare a prolactinei, via hipotalamus. Valorile medii plasmatice încep să crească din ziua a cincea a unui ciclu menstrual normal (ziua — nouă în raport cu ovulația), ating valoarea maximă situată peste 300 mU.I./ml cu o zi înainte de vîrful ovulator al LH, după care, la o zi după ovulație, scad la valorile mici preovulatorii de aproximativ 200 mU.I./ml. În faza progestativă a ciclului, valorile prolactinei reîncep să crească, atingînd un nou nivel maxim cuprins între 250—300 mU.I./ml între zilele + 5 și + 7 în raport cu ovulația, după care scad lent, înainte sau concomitent cu începutul sîngerării menstruale (113) (fig. 19). Valorile prolactinemiei prezintă scăderi medii corelate direct cu vîrsta femeii (114).

S-au descris la femeie variații circadiene ale prolactinemiei, asemănătoare celor de la alte mamifere: valorile maxime sînt atinse în cursul nopții între orele 1—5, iar o altă creștere, de o intensitate mult mai mică, apare între orele 15—18. Acest ritm circadian al secreției de prolactină, mai marcat la femeie decît la bărbat, se șterge în ultimul trimestru al sarcinii. Pe fondul acestui ritm circadian se suprapun vîrfuri neregulate, a căror mărime poate oscila de zece ori de la o dozare la alta, variații deosebit de semnificative dacă se ține seama de semiviața plasmatică foarte scurtă a hormonului. Studii comparative ale *pattern*-urilor plasmatice circadiene ale prolactinei și cortizolului arată că ele sînt aproximativ asemănătoare în condiții fiziologice, în timp ce în diferite circumstanțe, care constituie factori etiologici ai unor afecțiuni mamare, această concordanță dispare, ceea ce confirmă indirect complexitatea influențelor care reglează acest țesut-țintă; de asemenea cercetările experimentale au evidențiat că variațiile temporale ale reactivității țesutului mamar la prolactină sînt controlate de nivelul de corticosteroizi (113).

Determinarea nivelurilor plasmatice ale prolactinei la femei, înainte și în primele săptămîni după concepție, arată creșteri care încep la 32—36 de zile după vîrful de LH al ciclului în care s-a produs fecundația, *pattern*-ul acestei creșteri fiind asemănător cu cel al estrogenilor (8). În timpul sarcinii prolactina este crescută nu numai în circulația maternă, dar și în cea fetală și în lichidul amniotic, existînd chiar o corelație strînsă între nivelurile hormonale serice materne și fetale. Originea prolactinei din lichidul amniotic și semnificația sa fiziologică — creșterea fetală, reglarea osmolarității — sînt încă neprecizate. Lichidul amniotic este o sursă de extracție și purificare a prolactinei, deoarece el conține cantități mari de hormon și deoarece prolactina din lichidul amniotic pare a fi omoloagă cu cea hipofizară (114).

În *post partum* la om prolactina pare esențială atît pentru lactogeneză, cît și pentru eliminarea laptelui, pe fondul unor niveluri plasmatice permanent crescute suprapunîndu-se, după cum s-a menționat înainte, vîrfuri ritmate de supturi.

Hipotalamusul

Hipotalamusul, partea ventrală a diencefalului, este constituit din numeroase grupări neuronale organizate — nucleii hipotalamici — dintre care la om mai net individualizați sînt nucleii supraoptic și paraventricular, iar la alte specii și nucleii ventro-mediali.

Conexiunile aferente și eferente multiple ale hipotalamusului cu alte regiuni ale encefalului fac din el „un punct nodal pe circuitele care conectează sistemul limbic cu aria limbică a creierului mijlociu". Conexiunile aferente leagă hipotalamusul cu hipocampul, amigdala și cu substanța reticulată.

Conexiunile eferente ale hipotalamusului se realizează cu nucleii talamici anteriori, porțiunea reticulată a creierului mijlociu și cu hipofiza posterioară. În sfîrșit, există două conexiuni aferente și eferente ale hipotalamusului: fasciculul medial al creierului anterior, care-l leagă de lobul limbic și creierul mijlociu prin hipotalamusul lateral, incluzînd fibre directe amigdalo-hipotalamice, și sistemul periventricular, care include fasciculul longitudinal dorsal Schűtz și care leagă hipotalamusul cu creierul mijlociu, conținînd fibre aferente de la căile senzitivo-senzoriale și fibre eferente către măduva spinării.

Legătura dintre hipotalamus și adenohipofiză nu este asigurată prin căi nervoase, ci printr-o rețea de capilare, alcătuind în ansamblu un adevărat sistem port venos, distribuit în eminența mediană din porțiunea ventrală a hipotalamusului, la joncțiunea cu tija pituitară (56). Studiul controlului hipotalamic al secreției adenohipofizare s-a făcut prin variate metode fiziologice, electrofiziologice, farmacologice etc. (81).

Stimularea electrică cu electrozi implantați în diferite regiuni ale hipotalamusului produce secreția a variați hormoni hipofizari: stimularea hipotalamusului anterior determină secreția de TSH, în timp ce stimularea hipotalamusului posterior provoacă secreția de ACTH, iar între ele există o arie a cărei stimulare produce, la animalul pregătit corespunzător, ovulație prin eliberarea adecvată de LH și FSH. Această arie hipotalamică mijlocie gonadotropă, probabil răspunzătoare de eliberarea tonică a gonadotropinelor hipofizare, este în legătură strînsă cu o arie situată anterior, între comisura anterioară, chiasma optică și fornix, răspunzătoare de descărcarea mediociclică de gonadotropine şi de declanşarea ovulaţiei (53).

Distrugerea localizată prin electrocoagulare a unor zone limitate hipotalamice determină reducerea sau inhibiţia secreţiei unor hormoni hipofizari. Astfel, leziunile eminenţei mediane inhibează complet eliberarea hipofizară de ACTH la stres, distrugerea regiunii hipotalamice anterioare împiedică eliberarea hipofizară de TSH în timpul expunerii animalului la temperaturi scăzute, iar distrugerile întinse ale hipotalamusului ventral reduc secreţia de GH. Scăderea secreţiei hipofizare de gonadotropine se obţine prin leziuni în zone destul de variate ale hipotalamusului şi are ca efecte la animal anovulaţia, în cadrul unui sindrom de diestru permanent. Unele leziuni localizate în hipotalamusul ventral determină secreţie crescută de prolactină, avînd ca efect proliferarea acinilor şi ductelor mamare, galactopoieză şi corpi progestativi persistenţi în ovare.

Efectele administrării unor droguri care servesc la studiul mediaţiei chimice hipotalamice demonstrează că mediatorii chimici hipotalamici sînt monoaminele (noradrenalina, dopamina şi serotonina) şi că neuronii peptidergici — cei care secretă peptide cu rol de hormoni de eliberare (RH) şi/sau hormoni de inhibiţie a eliberării (RIH) — sînt controlaţi de fibre monoaminergice. Drogurile administrate modifică mediaţia hipotalamică prin influenţarea unor enzime *rate limiting* în sinteza mediatorului, prin modificarea stocării sau eliberării mediatorului, prin sinteza de pseudomediatori care intră în competiţie cu mediatorii propriu-zişi la nivelul receptorilor şi, în sfîrşit, prin modificarea degradării intrasinaptice a mediatorului. Astfel rezerpina interferează cu controlul transmiterii monoaminergice prin blocarea captării şi stocării norepinefrinei, dopaminei şi serotoninei în terminaţiile nervoase preganglionare; clorpromazina scade captarea norepinefrinei de către receptorii postsinaptici şi creşte *turnover*-ul norepinefrinei; L-Dopa creşte activitatea monoaminelor, crescînd fondul de substrat (dopamină şi norepinefrină) etc. Aceste studii de neurofarmacologie au pus în evidenţă existenţa unor căi noradrenergice în regiunea tuberohipofizară şi unor căi dopaminergice plecînd de la nucleul arcuat spre plexul capilar primar al sistemului port hipotalamo-hipofizar; s-a precizat de asemenea că mezencefalul este legat prin căi noradrenergice, dopaminergice şi serotoninergice cu sistemul limbic al creierului anterior, prin căi serotoninergice cu nucleul suprachiasmatic al hipotalamusului şi prin căi serotoninergice cu plexul capilar primar al sistemului port hipotalamo-hipofizar (110). Date suplimentare asupra mediaţiei chimice hipotalamice sînt prezentate în capitolul „Gonadostatul la bărbat".

Efectele secţionării tijei pituitare sînt determinate de întreruperea controlului hipotalamic al secreţiilor adenohipofizare, datorită întreruperii sistemului port hipotalamo-hipofizar. În aceste condiţii, adenohipofiza prezintă o reducere marcată a secreţiei tuturor hormonilor săi, cu excepţia prolactinei, care se secretă în cantităţi mult mai mari decît în mod normal, demonstrînd că secreţiile hipofizare sînt influenţate în sens pozitiv (negativ pentru prolactină) de factori de origine hipotalamică prezenţi în sîngele din sistemul port. Restabilirea legăturilor vasculare prin sistemul port se face spontan şi relativ rapid, permiţînd reluarea controlului secreţiei adenohipofizare de către hipotalamus.

Transplantarea heterotopă a adenohipofizei (în camera anterioară a ochiului, sub capsula renală etc.) sau culturile *in vitro* de ţesut adenohipofizar arată că acesta secretă cantităţi minime de hormoni, cu excepţia prolactinei, care este secretată în cantităţi foarte mari. Modularea cantitativă a secreţiilor hormonale în funcţie de necesităţile de moment ale organismului nu este posibilă decît în prezenţa sîngelui din sistemul port hipotalamo-hipofizar, prin retransplantarea glandei sub eminenţa mediană (53).

Controlul secreţiei adenohipofizare de către hipotalamus se face deci prin intermediul unor hormoni cu structură peptidică secretaţi de neuronii peptidergici ai hipotalamusului în sistemul port hipotalamo-hipofizar. Dispoziţia zonelor hipotalamice implicate direct sau indirect în această secreţie nu poate fi expusă pe baza clasificării anatomice a nucleilor hipotalamici din cauza delimitării neclare a respectivilor nuclei şi din cauza intricării funcţionale mari a diferitelor zone. Kordon (citat de 142) concepe organizarea controlului neuroendocrin la nivelul structurilor hipotalamice sub forma unui sistem informaţional alcătuit dintr-un nivel integrator, un nivel de transcripţie hormonală şi un nivel al joncţiunilor neuro-vasculare.

Nivelul integrator, constituit din zonele şi căile care leagă hipotalamusul cu alte structuri centrale, este imprecis definit histologic şi cuprinde: *a)* zone care transmit hipotalamusului informaţiile din alte structuri nervoase (aria preoptică etc.); *b)* zone care coordonează funcţiile neuro-endocrine cu unele funcţii neuro-vegetative prin proximitate topografică, aşa cum se întîlnesc în nucleul ventro-median, elemente implicate în controlul funcţiilor gonadotrope cu elemente ale comportamentului alimentar; *c)* zone care controlează ritmicitatea sau periodicitatea unor secreţii constituind „ceasul hipotalamic“, ca de exemplu aria septo-arcuată pentru comanda descărcării vîrfului preovulator de gonadotropine (LH); *d)* zone chemoreceptoare, alcătuite din neuroni steroidosensibili în cadrul gonadostatului, care pot de asemenea să metabolizeze hormonii sterolici, cum este cazul regiunii tubero-arcuate şi al regiunii preoptice.

Nivelul de transcripţie hormonală este alcătuit din neuronii peptidergici capabili să sintetizeze, să depoziteze şi să elibereze, ca răspuns la stimulare, hormoni hipotalamici (RH sau RIH) la capătul distal al axonului lor, care se termină în spaţiul perivascular al plexului capilar primar al sistemului port venos hipotalamo-hipofizar.

Nivelul joncţiunilor neuro-vasculare este reprezentat de joncţiunea dintre axonii neuronilor peptidergici cu plexul capilar primar al sistemului port din eminenţa mediană şi porţiunea tuberală. Studii electronomicroscopice asupra contactelor neuro-vasculare din această regiune arată că majoritatea fibrelor nervoase se termină în strînsă legătură cu endoteliul vascular, între ele interpunîndu-se un spaţiu pericapilar alcătuit din fibre colagene cu dispoziţie nesistematizată. Atît endoteliul capilar cît şi terminaţiile nervoase sînt separate de spaţiul pericapilar prin cîte o membrană bazală fină, care de partea endoteliului este fenestrată, trăsătură caracteristică pentru structurile cu funcţie secretorie şi/sau absorbtivă. Distanţa dintre membrana axonului şi vasele capilare este în medie sub 1 μm. În terminaţiile nervoase, precum şi în spaţiul pericapilar au fost puse în evidenţă microvezicule, ale căror număr şi dimensiuni cresc de pildă la scurt timp după coit la iepuroaică, la care ovulaţia este reflexă, fiind declanşată de copulaţie (25). În funcţie de aspectul microveziculelor din terminaţiile lor axonale, fibrele nervoase au fost împărţite în fibre de tip *A*, cu microvezicule mai mari de 1 500 nm, care conţin probabil neurohormoni şi fibre de tip *B*, cu microvezicule sub 1 000 — 1 500 nm, care conţin cu mare probabilitate mediatori chimici (110). Nu este încă precizat dacă există un mecanism prin care un anumit neurohormon hipotalamic ajunge preferenţial la grupul de celule adenohipofizare care constituie ţinta sa. S-au postulat două modalități care, teoretic cel puțin, se completează reciproc, fie axonii neuronilor peptidergici care secretă un anumit neurohormon se termină pe o buclă a rețelei capilare primare care va iriga, în cadrul rețelei capilare secundare, în special celulele adenohipofizare-țintă pentru neurohormonul respectiv, fie prin intervenția inervației vegetative vasomotorii din eminența mediană în reglarea și dirijarea fluxului sanguin prin sistemul port (110).

Sistematizarea structurilor hipotalamice sub forma unui sistem informațional are avantajul că pune în evidență un aspect de dublă reglare la „nivelul integrator": sistemul hipotalamus — hipofiză — glandă—țintă (ovare pentru gonadostat la femeie) este, pe de o parte, un sistem de *feedback* negativ cu buclă simplă închisă, în sensul că creșterea nivelului circulant al hormonilor glandelor-țintă determină diminuarea secreției hipotalamice a neurohormonului implicat în secreția tropinei hipofizare respective și, pe de altă parte, este un sistem deschis tranzitoriu, în sensul că influențe neurale supraordonate hipotalamusului pot modifica secreția de neurohormoni (stresul crește secreția de CRH, expunerea la frig crește secreția de TRH etc.) (110). Dubla reglare nu se realizează în mod obligatoriu prin formațiuni neuronale cu aceeași localizare anatomică în hipotalamus: spre exemplu secreția „tonică" de gonadotropine, dependentă de nivelul circulant al estrogenilor, este comandată de la nivelul „ariei hipofizotrope" a hipotalamusului, localizată între chiasma optică și nucleii mamilari, în timp ce descărcarea mediociclică de LH, care declanșează ovulația, este comandată de o zonă localizată în hipotalamusul median și anterior numită „sistem de reglare a eliberării" *(release regulating system)*, foarte strîns legată de sistemul limbic. Rolul hipotalamusului medio-bazal în reglarea eliberării tonice de gonadotropine este demonstrat de faptul că distrugerea sa, sau implantarea la acest nivel de cristale de estradiol, determină atrofia gonadelor, precum și de constatarea că după secțiunea circulară a acestei regiuni persistă o producție redusă și invariabilă de gonadotropine, care este exacerbată de castrare. Structurile preoptice din cadrul „sistemului de reglare a eliberării" par a avea rol în declanșarea vîrfurilor preovulatorii de gonadotropine, după cum reiese din faptul că distrugerile localizate din jurul nucleului supraoptic sau secționarea legăturilor dintre teritoriile preoptice și hipotalamusul mediobazal determină anovulație permanentă, în timp ce stimularea structurilor preoptice declanșează ovulația la șobolance făcute anovulatorii prin iluminare permanentă, administrare de pentobarbital în proestru sau de androgeni în perioada neonatală. Ultima condiție experimentală determină afectarea definitivă a descărcării ritmice de gonadotropine și deci lipsa ovulației, fără a modifica secreția lor tonică.

La om, aceste corelații nu sînt cert confirmate, dar există unele argumente că expunerea la androgeni în timpul vieții intrauterine a fătului de sex feminin ar putea fi răspunzătoare de unele cazuri de sterilitate, prin cicluri anovulatorii, datorate dereglării „ceasului hipotalamic".

Neurohormonii hipotalamici

Deși lucrările școlii lui Harris din Anglia și ale lui Benoit în Franța au dus încă din 1945 la ipoteza controlului neurohormonal al adenohipofizei de către hipotalamus, progrese remarcabile în acest domeniu au putut fi realizate doar în ultimul deceniu, după izolarea, identificarea chimică și sintetizarea unora dintre neurohormonii hipotalamici.

Pentru ca o substanţă să fie considerată hormon hipotalamic de eliberare sau de inhibiţie a eliberării de hormoni adenohipofizari, ea trebuie să fie sintetizată în hipotalamus, să se găsească în sîngele din sistemul port venos hipotalamo-hipofizar în concentraţii mai mari decît în circulaţia sistemică şi să fie activă asupra adenohipofizei. Descoperirea unora din aceşti neurohormoni peptidici şi în alte structuri ale creierului, în afara hipotalamusului, precum şi punerea în evidenţă în sistemul nervos central a unor grupe de neuroni cu receptori care au afinitate mai mare pentru respectivele substanţe peptidice decît celulele din adenohipofiză şi pancreas fac ca astăzi să li se atribuie roluri importante în reglarea unor comportamente; în sprijinul ipotezei că au funcţii mult mai generale decît eliberarea sau inhibiţia eliberării hormonilor adenohipofizari vin şi acţiunea lor de modificare a activităţii electrice a neuronilor care au receptori specifici pentru respectivele peptide, precum şi semiviaţa plasmatică scurtă, care se apropie mai mult de aceea a mediatorilor chimici decît de aceea a hormonilor (10).

Astăzi se ştie cu certitudine că hipotalamusul secretă cel puţin nouă hormoni specifici, dintre care mai mulţi au fost deja sintetizaţi şi au început să fie aplicaţi în practică. S-a convenit ca substanţele hipotalamice hormonal active să fie notate cu simbolul RH *(Releasing Hormone*=hormon de eliberare) sau RIH *(Release Inhibiting Hormone* = hormon de inhibiţie a eliberării), în cazul cînd structura lor chimică este precizată, şi RF *(Releasing Factor* = factor de eliberare) sau RIF *(Release Inhibiting Factor* = factor de inhibiţie a eliberării), în cazul cînd structura chimică nu a fost precizată încă. Hormonii hipotalamici a căror structură a fost precizată sînt peptide cu număr mic de aminoacizi.

În tabelul III sînt prezentaţi neurohormonii hipotalamici.

TABELUL III

NEUROHORMONII HIPOTALAMICI DE ELIBERARE SAU INHIBIŢIE A ELIBERĂRII HORMONILOR ADENOHIPOFIZARI

Hormonul de eliberare a corticotropinei	*Corticotropin releasing hormone*	CRH, CRF
Hormonul de eliberare a tirotropinei	*Tirotropin releasing hormone*	TRH
Hormonul de eliberare a hormonului de creştere	*Growth hormone releasing hormone*	GH-RH, GH-RF, GRH
Hormonul de inhibiţie a eliberării hormonului de creştere	*Growth hormone release inhibiting hormone*	GH-RIH, GIH
Hormonul de eliberare a hormonului melanocitostimulant	*Melanocyte stimulating hormone releasing hormone*	MRH, MRF
Hormonul de inhibiţie a eliberării hormonului melanocitostimulant	*Melanocyte stimulating hormone release inhibiting hormone*	MRIH, MIF
Hormonul de eliberare a gonadotropinelor	*Luteinizing hormone releasing hormone* *Gonadotropin releasing hormone*	LRH GnRH
Hormonul de eliberare a prolactinei	*Prolactin releasing hormone*	PRH, PRF
Hormonul de inhibiţie a eliberării de prolactină	*Prolactin release inhibiting hormone*	PRIH, PIF

În continuare vor fi prezentaţi în detaliu numai neurohormonii hipotalamici implicaţi direct în reproducere: hormonul de eliberare a gonadotropinelor (LRH sau GnRH) şi hormonii de stimulare şi de inhibiţie a eliberării de prolactină (PRF și PRIF sau PIF).

Hormonul de eliberare a gonadotropinelor (LRH = Luteinising Releasing Hormone)

LRH a fost extras din țesutul hipotalamic și din sîngele sistemului port hipotalamo-hipofizar în 1960–1961 (Harris, McCann, Courrier), iar după 10 ani Schally și colab. au izolat decapeptidul activ: Pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly Leu-Arg-Pro-Gly.NH_2 și au realizat sinteza sa. Aminoacidul N-terminal al LRH este un derivat ciclic al acidului glutamic — acidul piroglutamic — format prin eliminarea unei molecule de apă, iar aminoacidul C-terminal este amida glicinei. Se pare că nu există diferențe de structură biochimică a acestui hormon la diverse specii.

Secreția hipotalamică de LRH se produce la două niveluri, cu mecanisme de control diferite și anume: în neuronii peptidergici din eminența mediană, în zona gonadotropă a ariei hipofizotrope, se secretă LRH care menține valorile bazale hipofizare de gonadotropine, iar în neuronii peptidergici din hipotalamusul median și anterior se secretă LRH ritmic, sub controlul etajelor superioare ale sistemului nervos central, declanșînd vîrful preovulator de LH.

Durata efectului unei doze unice de LRH injectată în circulația sistemică este redusă din cauza ratei rapide de inactivare. Studiile efectuate prin măsurarea scăderii răspunsului biologic (concentrația plasmatică de LH) sînt limitate de semiviața redusă a gonadotropinei dozate ($t_1/_2$ al LH = 19—38 min.). Timpul de înjumătățire al LRH plasmatic este de același ordin de mărime cu al vasopresinei, TRH și MRIH, adică între 4—10 min. La om, inactivarea plasmatică a LRH sintetic se realizează rapid în primele 40—60 min., după care în plasmă mai persistă la două ore 50—60% din activitatea sa. Studiul inactivării LRH în circulația sistemică, deși are valoare farmacologică, nu corespunde realității fiziologice, pentru că LRH este transportat prin vasele sistemului port în hipofiză și captat și concentrat de receptorii celulelor implicate în secreția gonadotropinelor, ceea ce explică lipsa sa din sîngele sistemic la om, exceptînd perioada din preajma ovulației.

LRH fixat pe receptorii specifici ai celulelor gonadotrope determină eliberarea granulelor secretorii de gonadotropine în circulația sanguină; această eliberare este mediată de AMP ciclic, deoarece sub acțiunea LRH crește conținutul celular în AMP ciclic, atît *in vivo*, cît și *in vitro*. Rolul Ca^{2+} în procesul de eliberare a LH pare esențial, pentru că la perfuzarea hipofizei izolate cu lichide lipsite de Ca^{2+}, inițial LRH produce creșterea AMP ciclic și a eliberării de LH, apoi efectul se blochează rapid (chiar la doze de 1 μg/ml LRH), ceea ce sugerează depleția de Ca^{2+} din celule (mitocondrii etc.). Adaosul de Ca^{2+} mediului de perfuzie reface responsivitatea hipofizei la LRH (58). Injectarea la om a unei doze unice de LRH determină creșterea nivelului circulant al LH după 1—2 min., cu un maximum după 20 min., însoțită de o creștere de mai mică importanță a eliberării de FSH.

Acțiunea LRH este specifică, în sensul că neurohormonul determină doar eliberarea hipofizară de gonadotropine, dar nu influențează nivelul seric al GH, TSH, ACTH. Această proprietate este astăzi utilizată ca metodă de testare a rezervei hipofizare de gonadotropine (3), permițînd caracterizarea obiectivă a stării funcționale a gonadostatului (74). Efect de stimulare a eliberării de gonadotropine adenohipofizare are nu numai LRH, ci și alte peptide mici apropiate; *in vitro*, LRH și analogii sau derivații săi activi stimulează eliberarea marcată de LH și FSH din hipofiza de șobolan, iar *in vivo* decapeptidele sau peptidele corelate stimulează puternic eliberarea de LH, în timp ce acțiunea stimulatorie a eliberării de FSH este redusă sau nesemnificativă (21). Acest aspect ridică problema existenței a doi neurohormoni hipotalamici diferiți pentru stimularea eliberării LH și FSH. În același sens pledează și constatarea că distrugerea regiunii paraventriculare la șobolan elimină în mod specific FSH-RF din eminența mediană, fără să afecteze depozitele intrahipotalamice de LH-RF, în timp ce distrugerea regiunii suprachiasmatice sau a regiunii arcuate ventromediale produce o reducere a depozitelor de LH-RF din eminența mediană, fără să modifice depozitele de FSH-RF; de asemenea implantele de cicloheximidă, care blochează sinteza protidică în cele trei zone hipotalamice indicate, dau rezultate similare, ceea ce arată că regiunea paraventriculară este implicată specific în sinteza FSH-RF, în timp ce regiunea suprachiasmatică și cea arcuată ventro-medială sînt implicate specific în sinteza LH-RF. Rezultate asemănătoare indică și măsurarea concentrațiilor de FSH-RF și LH-RF în zone hipotalamice diferite, la animale care au suferit deaferentarea completă a hipotalamusului, ca și la animale la care s-a practicat castrarea urmată de implante de hormoni steroizi în diferite regiuni ale hipotalamusului sau de administrarea exogenă de hormoni steroizi (1). Cu toate acestea, actualmente majoritatea autorilor sînt de acord că există un singur neurohormon hipotalamic care determină eliberarea adenohipofizară a ambelor gonadotropine (GnRH) și că situațiile spontane sau induse experimental, în care eliberarea de FSH nu este paralelă cu cea de LH, sînt determinate de modificări ale responsivității adenohipofizare la LRH (GnRH), sub acțiunea nivelurilor circulante ale sterolilor glandelor-țintă (ovare). La femele, ca și la femeie, administrarea de LRH determină creșteri ale nivelurilor circulante de gonadotropine în tot cursul ciclului sexual, dar amplitudinea acestor creșteri variază, atingînd un maximum în proestru la animal sau preovulator la femeie și un minimum în prima zi de diestru la animal și la începutul menstruației la femeie.

Responsivitatea pituitară în cursul ciclului sexual se modifică nu numai cantitativ, dar și calitativ, dovadă fiind variațiile raportului FSH/LH secretate: în faza foliculară a ciclului, după administrarea LRH valorile FSH sînt relativ mari, în timp ce în faza luteală eliberarea de FSH este redusă; în preajma ovulației, administrarea LRH determină eliberarea de FSH și LH după un *pattern* asemănător. Steroizii sexuali au rolul determinant în responsivitatea pituitară la LRH, progesteronul determinînd o reducere slabă a eliberării de LH, în timp ce estrogenii cresc eliberarea LH, începînd de la 2—6 ore după administrare, cu valori mai reduse, și după cca 48 de ore de la administrare, cu valori foarte mari. Aceste rezultate arată că efectul estrogenilor asupra responsivității pituitare la LRH este bifazic, implicînd probabil o etapă de modulare a sintezelor protidice în celulele adenohipofizare.

Administrarea combinată de estrogeni și progesteron la femele, sau testosteron și estrogeni la masculi, scade răspunsul hipofizar la LRH, chiar la administrarea de doze mari. Modificarea responsivității pituitare la LRH după administrarea de estrogeni exogeni este diferită la cele două sexe și anume, în timp ce la femele crește, la masculi scade, ceea ce arată că există o interacțiune cu steroizii endogeni, fapt demonstrat și de creșterea progresivă a responsivității la LRH sub acțiunea tratamentului estrogenic la masculii castrați (5).

Secreția de LRH a neuronilor peptidergici hipotalamici este reglată de concentrația plasmatică a estrogenilor, prin intermediul chemoreceptorilor estrogenici hipotalamici; histoautoradiografic s-a demonstrat că estrogenii marcați se fixează în anumite zone hipotalamice, ai căror neuroni au receptori citosolici specifici, iar implantele de cantități minime de estrogeni în zonele respective restabilesc comportamentul sexual normal după castrare. Progestagenii blochează vîrful preovulator al LH, fără să modifice secreția tonică de gonadotropine hipofizare, prin scăderea ratei de descărcare spontană a unor neuroni hipotalamici, datorită creșterii pragului lor de stimulare. Alți autori consideră că progestagenii ar acționa prin scăderea sensibilității hipofizare la LRH, iar în unele situații ar putea chiar stimula secreția de gonadotropine, grăbind debutul pubertății sau inducînd apariția vîrfului preovulator de LH la femeia matură pretratată cu estrogeni (110).

În concluzie, la femeie secreția hipotalamică bazală de LRH (GnRH) este controlată, prin mecanism de *feedback* negativ închis, de nivelul circulant al estrogenilor, peste care tranzitoriu se suprapune un mecanism de *feedback* pozitiv (după administrarea de estrogeni exogeni la animale sau om și în anumite faze — preovulator sau în proestru — ale ciclului sexual), capabil să provoace eliberarea mediociclică de LRH. Sediul acestei acțiuni pozitive tranzitorii este discutat încă, dar pare probabil că la om sînt implicate atît etajele hipotalamic și suprahipotalamic, cît și acțiunea sensibilizantă a estrogenilor asupra responsivității hipofizare la LRH. Controlul secreției hipotalamice de LRH prin mecanismul de *feedback* pozitiv tranzitoriu cu buclă deschisă va fi discutat în detaliu mai departe.

Mecanismul transmiterii efectelor *feedback* la nivel hipotalamic implică sistemul dopamină-norepinefrină (189, 105). Dopamina este sintetizată în terminațiile neuronilor monoaminergici prin decarboxilarea DOPA, la rîndul său sintetizată prin hidroxilarea tirozinei. Dopamina este precursorul imediat al norepinefrinei, ea însăși fiind un mediator chimic esențial în reglarea hipotalamică a gonadotropinelor. Dopamina crește eliberarea adenohipofizară de LH și FSH în prezența țesutului din eminența mediană, în timp ce norepinefrina este lipsită de acest efect; în schimb dopamina nu potențează acțiunea LRH asupra hipofizei, deci acțiunea sa se exercită asupra neuronilor peptidergici hipotalamici. Injectarea de dopamină în ventriculul al III-lea crește mult conținutul în LRH al sîngelui din tija pituitară, efect blocat de estradiol. Aceste argumente, ca și blocarea secreției de LRH prin droguri antidopaminice, nu exclud posibilitatea ca norepinefrina să fie totuși mediatorul chimic al secreției de LRH; eficiența dopaminei s-ar explica prin conversia ei în norepinefrină, iar eficiența foarte redusă a norepinefrinei s-ar datora catabolismului ei deosebit de rapid sub acțiunea monoaminooxidazelor tisulare. Efectul excitator al norepinefrinei ar fi mediat de receptorii α de pe celulele LRH-secretante (45).

Este posibil ca, cel puțin la șobolan, pe lîngă LRH în hipotalamus să se secrete și un *neurohormon inhibitor al eliberării de gonadotropine* (GIF), ca răspuns acut la administrarea unor doze nefiziologice de FSH și LH. S-a demonstrat că la șobolancele imature pretratate cu 50 U.I. HCG, creșterea greutății ovariene sub acțiunea FSH nu prezintă corelație doză-efect, decît pînă la 15 U.I. FSH, după care este inhibată, iar la masculii imaturi de șobolan, pregătiți similar, administrarea LH nu determină creșterea greutății prostatei ventrale decît pînă la 93 U.I. LH, după care creșterea este inhibată. Aceste efecte inhibitoare sînt abolite de hipofizectomie și sînt transmisibile prin fracțiunea precipitată din plasma șobolanilor normali tratați cu doze inhibitoare de gonadotropine, ceea ce sugerează că substanța inhibitoare este identică sau asociată în plasmă cu o moleculă protidică sau peptidică (122). Nu s-au pus în evidență la om factori inhibitori asemănători cu cel presupus pe baza datelor experimentale citate.

Hormonii de stimulare și inhibiție a eliberării de prolactină (PRF și PRIF sau PIF)

Secreția adenohipofizară de prolactină este controlată de hipotalamus prin doi neurohormoni cu acțiune antagonică: factorul de eliberare a prolactinei (*Prolactin Releasing Factor* = PRF) și factorul de inhibiție a eliberării de prolactină (*Prolactin Release Inhibiting Factor* = *PRIF* sau *Prolactin Inhibiting Factor* = PIF), care n-au fost încă izolați în stare chimică pură și a căror structură nu este precizată.

Existența PRIF (PIF) este demonstrată de faptul că sub acțiunea extractelor din eminența mediană crește conținutul în granule secretorii al celulelor prolactinice din adenohipofiză, de constatarea că hipofiza secretă cantități crescute de prolactină după secționarea tijei pituitare, deci după distrugerea sistemului port venos hipotalamo-hipofizar, precum și de eliberarea de cantități crescute de prolactină de către țesutul adenohipofizar grefat sub capsula renală. Aceste date arată că la om, ca și la restul mamiferelor, hipotalamusul are predominant un rol inhibitor asupra secreției de prolactină. În schimb, la păsări hipotalamusul activează secreția prolactinică, ceea ce a dus la concluzia că numai la această clasă de vertebrate ar exista un neurohormon stimulator al eliberării acestui hormon; astăzi se știe cert că hormonul de eliberare a prolactinei (PRF sau PRH), avînd probabil structură polipeptidică, există și la mamifere.

Controlul inhibitor hipotalamic asupra secreției de prolactină se realizează cu mare probabilitate prin mediație dopaminergică. Histologic și biochimic s-a demonstrat că există un sistem neuronal tubero-infundibular dopaminergic, care ar putea să reprezinte calea finală comună a tuturor neuronilor hipotalamici și extrahipolamici ce influențează secreția de prolactină. Dealtfel s-a dovedit că inervația dopaminergică a stratului extern al eminenței mediane este foarte abundentă, cu numeroase fibre dopaminergice în contact direct cu capilarele plexului primar al sistemului port hipotalamo-hipofizar. Dopamina ar putea să reprezinte ea însăși PIF-ul, deoarece perfuzia cu dopamină direct în vasele sistemului port hipotalamo-hipofizar inhibează secreția de prolactină, deoarece extractele hipotalamice care inhibează secreția de prolactină conțin catecolamine, deoarece activitatea inhibitoare a acestor extracte este abolită prin absorbție pe gel de alumină și exacerbată de inhibitorii monoaminooxidazei și deoarece celulele prolactinice ale adenohipofizei prezintă receptori dopaminergici cu rol inhibitor al eliberării de prolactină. Numeroase droguri care au acțiuni de deprimare a mediației dopaminergice hipotalamice (fenotiazinele, alcaloizii din *Rauwolfia*, imipramina, haloperidolul, metil-DOPA, metoclopramida) determină hipersecreție de prolactină cu galactoree, în timp ce L-DOPA, care crește cantitatea de dopamină din hipotalamus (prin inhibiție competitivă a distrugerii mediatorului), precum și unii alcaloizi de tip peptidic din ergot și unii derivați nepeptidici ai ergotinei au efect de diminuare a secreției de prolactină; din ultima categorie se utilizează în tratamentul galactoreelor, al sindroamelor amenoree-galactoree și al sindroamelor premenstruale, 2-bromo-α-ergocriptina (CB 154), care acționează prin creșterea mediației dopaminice la nivel hipotalamic, deci stimularea acțiunii PIF cu inhibiția hipersecreției de prolactină (13, 41, 112, 126).

Controlul hipotalamic stimulator al secreţiei de prolactină (via stimulare a PRH sau inhibarea PRIH) se face probabil printr-un sistem serotoninergic; un argument este faptul că triptofanul — precursor al serotoninei care traversează bariera hematoencefalică — creşte nivelurile plasmatice ale prolactinei.

Stimulul natural al secreţiei mediate hipotalamic de prolactină este suptul; stimularea mecanică a mameloanelor determină eliberare reflexă de prolactină, care este abolită de denervarea mameloanelor, precum şi de leziuni medulare sau cerebrale. Stimularea reflexă se considera înainte că determină o inhibiţie a secreţiei hipotalamice de PIF, dar astăzi există argumente că vîrfurile de prolactină, care apar imediat după fiecare supt, sînt produse de stimularea secreţiei hipotalamice de PRF, oxitocina avînd în timpul suptului doar rolul de a determina ejecţia laptelui prin contracţia elementelor mio-epiteliale ale canalelor galactofore. Simultan, suptul determină şi inhibiţia secreţiei hipotalamice de LRH, cu inhibiţie secundară a funcţiei ovariene, responsabilă de amenoreea şi infertilitatea femeilor care alăptează şi care diminuează progresiv după naştere, la fel ca şi secreţia de prolactină. Probabil că în acest mecanism inhibitor al secreţiei de LRH este implicată, pe lîngă un circuit de *feedback* scurt al prolactinei asupra hipotalamusului, scăderea responsivităţii pituitare la LRH, deoarece la femeile cu tulburări ale ciclului menstrual şi hiperprolactinemie, administrarea de CB 154 produce, pe lîngă scăderea concentraţiilor serice ale prolactinei, şi o ameliorare a răspunsului la LRH (112).

Estrogenii induc, la femeile cu cicluri menstruale normale, eliberare de prolactină, cu valori maxime după o săptămînă de tratament cu 400 μg etinilestradiol, în timp ce dozele mai mici, ineficiente la om, sînt eficiente la şobolan. Acţiunea stimulatoare a estrogenilor asupra secreţiei de prolactină este evidentă şi din *pattern*-urile asemănătoare ale concentraţiilor serice ale celor doi hormoni în timpul ciclului menstrual şi la începutul sarcinii; faptul că acţiunea estrogenilor de stimulare a secreţiei de prolactină se exercită lent ar putea fi considerat ca un indicator că ea este mediată de modificări estrogeninduse ale responsivităţii hipotalamice şi/sau hipofizare.

Secreţia de prolactină este stimulată şi de TRH, răspunsul prolactinic la om fiind modulat de nivelul hormonilor tiroidieni. Nu este clară la ora actuală semnificaţia fiziologică a acestei acţiuni; pe de o parte, TRH pare a avea rol în eliberarea tonică de prolactină şi, pe de altă parte, existenţa unor situaţii în care secreţiile de TSH şi prolactină sînt disociate indică mecanisme diferite de control hipotalamic. În această din urmă situaţie, explicaţia posibilă ar fi că componenta majoră a controlului hipotalamic al secreţiei de prolactină ar fi inhibitoare (110). S-a mai demonstrat că şi hipoglicemia insulinică şi stresul (intervenţii chirurgicale, efort fizic) stimulează secreţia de prolactină, ceea ce indică un control nervos superior al echilibrului dintre PRH şi PRIH.

Influenţe nervoase superioare (comportamentul reproductiv)

Hipotalamusul constituie etajul de control al ciclului sexual la femeie, dovadă fiind faptul că ansamblul constituit de hipotalamusul medio-bazal şi teritoriul preoptic permite menţinerea ovulaţiilor spontane, chiar după izolarea sa completă de restul creierului. Cu toate acestea, sincronizarea între evenimentele ciclului şi variaţiile de peristază şi nictemerale este realizată în etaje superioare hipotalamusului şi, în special, în sistemul limbic.

Deşi a fost întrevăzut încă de Ramon y Cajal (1901) şi Papez (1937), conceptul modern asupra fiziologiei sistemului limbic a fost precizat de lucrările lui Nauta (1963) și MacLean (1958—1972). Nauta consideră că pe măsură ce se complică evoluția sistemului nervos central în cursul filogeniei, între sistemele senzitivosenzoriale și cele motorii se interpun tot mai multe sisteme de analiză și integrare, care ameliorează capacitatea de analiză a informațiilor senzitivosenzoriale și permit dezvoltarea unor reacții motorii mai adecvate pentru supraviețuire. Inițial, între sistemele senzitivosenzoriale primitive și aparatul motor nu există decît *formațiunea reticulată*, care constituie un sistem de analiză și integrare de prim ordin. Ulterior, la vertebratele inferioare pe măsura perfecționării organelor receptoare la extremitatea rostrală a formațiunii reticulate apar centrii neuronali, care duc la dezvoltarea unui sistem de analiză și integrare de ordinul al II-lea — *sistemul limbic* — care augmentează capacitatea de analiză a informațiilor senzitivosenzoriale și permite reacții motorii mai adecvate, mediate nervos sau neuro-umoral, via hipotalamus. La vertebratele superioare apare un sistem de analiză și integrare de ordinul al III-lea — *aparatul talamo-cortical* — care are o mare putere de rezoluție pentru analiza informațiilor din mediul intern și extern, ceea ce face posibilă apariția unor reacții de răspuns mult mai flexibile, înlocuind răspunsurile stereotipe (144 bis).

Creierul primatelor evoluează pe cele trei linii de bază numite de MacLean (86) tipul reptilian, tipul paleomamifer și tipul neomamifer. Deși diferite sub raport structural și al mediației chimice, cele trei cerebrotipuri stabilesc interconexiuni întinse și funcționează împreună, cu toate că există argumente că fiecare poate opera oarecum independent. Corespondentul major la mamifere al creierului anterior reptilian îl constituie complexul striatal, alcătuit din corpul striat și globul palid, care, contrar părerii clasice că ar fi numai un aparat motor, pare a avea unele funcții comportamentale. Cerebrotipul paleomamiferelor — sistemul limbic — este implicat în comportament, după cum reiese din numeroase argumente electroencefalografice și clinice, care precizează rolul său esențial pentru perceperea afectivă a realității selfului și a mediului înconjurător, precum și din studiile experimentale care arată că sistemul limbic este implicat în comportamentele de conservare individuală și a speciei. Cerebrotipul neomamiferelor are dezvoltarea maximă la om și este esențial pentru vorbire, dar este implicat și în aspectele anticipatoare ale emoțiilor; conexiunile directe ale neocortexului cu hipotalamusul sînt puține, legătura făcîndu-se indirect prin sistemul limbic, lobul prefrontal, nucleul mediodorsal, *cingulum*, fasciculul uncinat (144 b).

Sistemul limbic al mamiferelor suferă o aparentă regresiune în cursul evoluției, în sensul că din cauza dezvoltării marcate a neocortexului formațiunile care alcătuiesc sistemul limbic reprezintă un procent tot mai mic din masa cerebrală totală la rozătoare, pisică, maimuță, pînă la om.

Sistemul limbic este alcătuit din țesutul cortical din jurul hilului emisferelor cerebrale și un grup de structuri profunde: amigdala, hipocampul și nucleii septali. Ca citoarhitectonică, cortexul limbic, cea mai veche parte a cortexului cerebral, are structură de *alocortex*, înconjurat de un *juxtaalocortex*, care constituie zona de tranziție către neocortexul restului emisferelor cerebrale. Alocortexul este alcătuit dintr-un strat granular superficial, format mai ales din celule receptoare și un strat piramidal profund, format din celule motorii și de asociere.

Prin conexiunile sale cu sistemul limbic, hipotalamusul constituie, după Nauta, „o arie strategică ce ocupă un loc central în circuitele neuronale, prin combinarea proprietăţilor unui sistem de analiză multisenzorială protopatică, cu cele de organizator al formelor complexe de comportament şi al unui mecanism de motivaţie“. Papez (1937) a descris un „circuit limbic al emoţiei“, care a fost confirmat de Raisman (1970): hipocamp-fornix-corpi mamilari-tract mamilo-talamic-*girus cinguli*-hipocamp. Această organizare determină o trăsătură funcţională fundamentală a sistemului limbic, şi anume prezenţa postdescărcărilor prelungite după stimularea sistemului, ceea ce explică persistenţa componentei emoţionale un timp prelungit după încetarea stimulului care i-a dat naştere. În interiorul sistemului limbic McLean a descris două circuite, cărora le atribuie valori diferite în determinismul comportamentelor fundamentale: circuitul amigdalian şi circuitul septal.

Circuitul amigdalian are rol fundamental ca substrat al comportamentelor de menţinere a integrităţii individului: comportament alimentar, comportament de apărare. Acest punct de vedere este susţinut de datele care arată că la animal şi la om, prin stimulări ale amigdalei sau cortexului amigdalian, se pot obţine schiţe de comportament alimentar şi/sau de apărare, în timp ce distrugerile în acest teritoriu determină un consum crescut alimentar, fără discernămînt. Aspecte asemănătoare se întîlnesc şi în aura unor forme de epilepsie temporală sau psihomotorie, aceste reacţii alimentare fiind însoţite de forme variate de manifestare a comportamentului de apărare: furie, ameninţare, luptă, fugă etc. Deci organizările cerebrale care au funcţii în conservarea vieţii — obţinerea hranei, apărare — sînt strîns interpătrunse la nivelul sistemului limbic (144 b).

Circuitul septal care trece prin *septum cingulum* şi hipocamp este implicat în menţinerea speciei, prin rolul său în comportamentele reproducătoare — comportament sexual şi comportament matern. Electrostimularea acestui circuit poate determina, pe de o parte, apariţia unor modele de comportament sexual sau a unor schiţe ale acestor modele şi, pe de altă parte, modificări ale secreţiei de gonadotropine: stimularea electrică a amigdalei determină ovulaţie la iepuroaică şi la şobolanca cu estru prelungit prin expunere la lumină, în timp ce stimularea hipocampului blochează ovulaţia spontană la şobolancă. Leziunile bilaterale ale hipocampului sau amigdalei la şobolanca adultă alterează ciclul estral, în timp ce la şobolanca imatură distrugerea amigdalei induce pubertate precoce, iar distrugerea hipocampului întîrzie debutul pubertăţii (144 b). Kawakami şi colab. (73) au demonstrat că există o cale stimulatoare a secreţiei de LH în regiunea mediană a amigdalei, sept şi nucleul arcuat, că stimularea hipocampului determină inhibiţia vîrfului de LH din proestru şi facilitarea secreţiei de FSH în ziua estrului, că hipocampul are un rol în debutul pubertăţii prin declanşarea secreţiei de FSH şi că el îşi modifică funcţia în sens contrar după modificările mediului hormonal în timpul ciclului estral. Secţiuni efectuate la diferite niveluri ale căilor limbice afectează de asemenea eliberarea vîrfului mediociclic de LH inductor al ovulaţiei (144 b). Secţiunea bilaterală a striei terminale a reuşit să prevină ovulaţia indusă la şobolancă prin stimularea electrică a nucleului amigdalian iar secţiunea circulară deasupra ariei preoptice, prin lezarea bilaterală a striei terminale sau prin distrugerea nucleilor amigdalieni, a putut bloca ovulaţiile spontane. Aceste rezultate arată necesitatea integrităţii nucleilor amigdalieni şi a striei terminale pentru a se produce descărcarea mediociclică de LRH. Este deci cert că structurile limbice joacă un rol în controlul *feedback* al hormonilor gonadici, aşa cum demonstrează de altfel şi implantele de steroli sexuali în diferite regiuni ale creierului.

Neuroni care leagă hormoni steroizi marcați (H_3-estradiol) au fost identificați nu numai în diferite zone ale hipotalamusului, ci și în nucleul amigdalian și hipocamp, adică în structurile cerebrale vechi din punct de vedere filogenetic, localizate în preajma ventriculului al III-lea („creierul periventricular“ — Stumpf). Celulele steroidosensibile cerebrale pot fi considerate ca traductori neuro-endocrini caracterizați prin faptul că mărimea de ieșire *(output function)* este eliberarea unui hormon sau a unei monoamine, că mărimea de intrare *(input function)* poate fi modificată de neuromediatori sau de hormonii circulanți, iar transferul de informații între cele două mărimi de intrare și de ieșire se face prin potențiale de acțiune. Există studii care arată că hormonii steroizi modifică pragul de stimulare și deci rata de descărcare a celulelor nervoase prin influențarea activității ATP-azice a membranelor celulare, adică prin modificarea stării ei de polarizare, care modifică mecanismele reglatoare ale pompei cuplate de sodiu și potasiu (123).

În concluzie se poate afirma că sistemul limbic influențează secreția de gonadotropine, stimulii proveniți de la amigdală avînd rol facilitator, iar cei proveniți de la hipocamp, rol inhibitor.

Influențe facilitatoare și inhibitoare asupra gonadostatului hipotalamic pot să exercite și *stimulările creierului mijlociu*. Stimularea unei zone de pe partea dorsală a *tegmen*-ului, care este legată cu creierul anterior prin căi ascendente reticulate noradrenergice și care acționează tot prin intermediul amigdalei, activează descărcările de gonadotropine. Stimularea regiunii paramediane a mezencefalului care, prin fasciculul dorsal longitudinal și/sau prin fasciculul median al creierului mijlociu, trimite fibre pînă la hipocamp (tractul cortico-hipotalamic) inhibează eliberarea de gonadotropine; dovada acestei legături între mezencefal și hipocamp o constituie faptul că secțiunea tractului cortico-hipotalamic medial înlătură blocarea ovulației spontane produsă prin stimularea hipocampului. Mediația chimică în cadrul fasciculului medial al creierului mijlociu este asigurată de serotonină, după cum demonstrează și constatarea că inhibiția secreției de gonadotropine menționată anterior este însoțită de eliberare crescută de serotonină, precum și faptul că injectarea de serotonină în ventriculul al III-lea blochează eliberarea LH. Aceste două sisteme antagoniste (adrenergic și serotoninergic) permit transmiterea de la periferie către hipotalamus a stimulilor senzitivi care influențează secreția de gonadotropine. Polul inferior din creierul mijlociu al celor două sisteme antagoniste nu intervine numai ca o stație centrală în distribuirea fluxului de impulsuri aferente către hipotalamus sau către sistemul limbic, ci modulează și mărimea impulsurilor senzitive de intrare, în funcție de informația primită de la structurile nervoase superioare și de substratul hormonal (138).

Prezența legăturilor facilitatoare și inhibitoare care traversează creierul mijlociu și anterior și se leagă bilateral cu hipotalamusul, direct sau indirect via sistem limbic, explică modul în care stimulii exogeni pot influența un sistem atît de fin reglat cum este ciclul sexual; ca regulă generală se poate arăta că un stimul exogen devine dominant în declanșarea ovulației atunci cînd indică existența probabilității maxime de realizare a acuplării în mediul în care trăiește animalul respectiv.

Efectul luminii asupra activității gonadotropinice a fost observat încă din 1925 de Rowan, care remarca hipertrofia ovariană la păsările supuse iluminării prelungite; Hill și Parkes (1933) au arătat că în acest proces participă hipofiza, iar Le Gros Clarke și colab. (1939), că sînt implicați și nervii optici. Factorul de influenţă este raportul lumină/întuneric care aproximează modificările naturale sezoniere ale lungimii zilei, în cazul animalelor la care sezonul reproductiv este limitat de reducerea treptată a cantităţii de lumină, cum este oaia, în timp ce la şobolan, care are activitate predominant nocturnă şi ciclu estral scurt (4 zile), factorul de influenţă îl constituie ritmul nictemeral: ovulaţia apare totdeauna la debutul nopţii şi ea poate fi împiedicată prin iluminare continuă care duce la estru prelungit (144 b). Căile prin care lumina influenţează ciclul sînt diferite de cele vizuale, deoarece chiar după enuclearea globilor oculari lumina induce activarea gonadelor. Astăzi se ştie că rolul major în intervenţia luminii asupra ciclului estral revine epifizei.

Epifiza sau glanda pineală este derivată prin evaginarea plafonului ventriculului al III-lea şi la amfibieni conţine încă celule fotoreceptoare. La mamifere şi om aceste celule au dispărut, glanda fiind alcătuită dintr-o stromă nevroglială, în care sînt dispuse celule cu caractere secretorii şi numeroase fibre nervoase simpatice. Dezvoltarea maximă a epifizei este atinsă în copilărie, glanda involuînd înainte de pubertate prin apariţia de concreţii de fosfaţi şi carbonaţi de Ca şi Mg. Viteza cu care fixează diverşii coloranţi arată că epifiza este situată din punct de vedere circulator în afara barierei hemato-encefalice (44). Căile nervoase ale epifizei îşi au originea în retină, de unde, prin tracturile optice accesorii inferioare şi fasciculul medial al creierului mijlociu, ajung în cordonul superior iar de aici în ganglionul simpatic cervical superior. Fibrele preganglionare fac sinapsă în ganglionul cervical superior cu fibrele postganglionare care merg împreună cu vasele sanguine şi se termină pe celulele secretorii pineale. Prin inervaţia simpatică luminozitatea mediului extern constituie stimulul fiziologic al epifizei: noradrenalina descărcată la capătul postganglionar al fibrelor simpatice stimulează pătrunderea triptofanului în celulele glandulare şi activarea adenilciclazei membranare. Creşterea conţinutului în AMP ciclic stimulează, la rîndul ei, activitatea N-acetiltransferazei, care catalizează transformarea serotoninei în N-acetilserotonină; serotonina (5-hidroxitriptamină) este rezultatul acţiunii 5-hidroxitriptofandecarboxilazei asupra 5-hidroxitriptofanului, provenit din acţiunea unei hidroxilaze asupra triptofanului. În absenţa cAMP, N-acetiltransferaza fiind inactivă, serotonina este catabolizată de monoaminooxidaze în 5-hidroxiindolacetaldehidă (Fig. 16).

N-acetilserotonina se transformă, sub acţiunea hidroxiindol-O-metiltransferazei (HIOMT), în *melatonină*, care este hormonul activ al epifizei; HIOMT este deosebit de importantă, deoarece ea transformă un hidroxiindol, pentru care bariera hemato-encefalică este relativ impermeabilă, într-un metoxiindol, pentru care bariera este foarte permeabilă. Structura melatoninei, foarte apropiată de cea a serotoninei care este un mediator normal în creierul mijlociu, ar putea explica efectul ei inhibitor asupra funcţiei gonadice (33, 145). La şobolancele ţinute constant la lumină, epifiza este mică, cu conţinut scăzut în HIOMT şi melatonină, iar greutatea ovariană este crescută, în timp ce la şobolancele ţinute permanent în întuneric dimensiunea epifizei, conţinutul în HIOMT şi melatonină sînt crescute, iar greutatea ovariană şi funcţia adenohipofizei sînt diminuate.

Efectele antigonadotropice ale epifizei mamiferelor sînt exacerbate de întunericul continuu sau de fotoperioadele scurte şi sînt atenuate de iluminarea continuă sau de fotoperioadele lungi. Cele mai bune argumente în acest sens sînt furnizate de studiile pe animale fotoperiodice (59): s-a arătat că în mod normal la hamsterul pitic

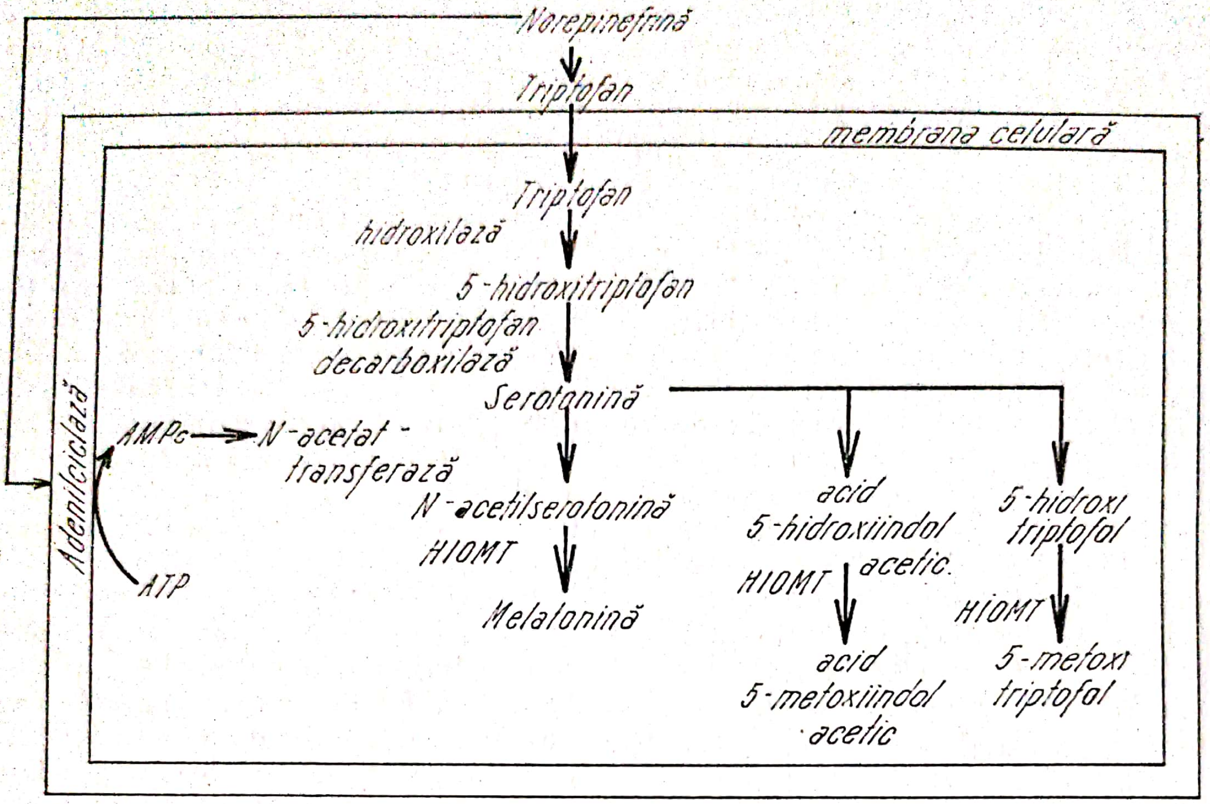

Norepinefrină
Triptofan
membrana celulară
Triptofan
hidroxilază
5-hidroxitriptofan
5-hidroxitriptofan
decarboxilază
Serotonină
Adenilciclază
AMPc
N-acetat-
transferază
ATP
N-acetilserotonină
HIOMT
Melatonină
acid
5-hidroxiindol
acetic
HIOMT
acid
5-metoxiindol
acetic
5-hidroxi
triptofol
HIOMT
5-metoxi
triptofol

Fig. 16 — Mecanismele sintezei epifizare a melatoninei sub acțiunea stimulilor monoaminergici (noradrenergici), mediată de activarea adenilciclazei membranare (modificată după L. Speroff, R. H. Glass, N.G. Kase).

(Phodopus sungorus) testiculele regresează toamna pînă la 10% din greutatea lor maximă și revin primăvara la greutatea inițială, în timp ce expunerea la fotoperioade scurte în timpul verii duce la regresiune testiculară similară, iar expunerea la fotoperioade lungi în timpul iernii accelerează creșterea greutății testiculare; ambele efecte fotoperiodice sînt inhibate de epifizectomie. De asemenea implantele de melatonină efectuate vara inhibează efectele fotoperioadelor scurte, ducînd la regresiune testiculară, în timp ce iarna atenuează efectele stimulatoare ale fotoperioadelor lungi (106). Melatonina exercită efecte și asupra funcției axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, determinînd inhibiția sa, atît în condiții de repaus cît și în cadrul stresului histaminic. Această acțiune, ca și cea antigonadotropă, se exercită probabil prin eliberare de melatonină în lichidul cefalorahidian și nu în sînge (70, 106). Implantele de produse pineale în adenohipofiză sînt ineficiente, în timp ce implantele de serotonină și acid 5-metoxiindolacetic în eminența mediană determină scăderi ale depozitelor pituitare de FSH, iar implantele de melatonină și 5-hidroxitriptofol produc scăderi ale depozitelor pituitare de LH. Melatonina și acidul 5-hidroxiindolacetic sînt singurii produși exclusiv de HIOMT epifizară, deci este posibil să aibă mare importanță în mediarea acțiunilor epifizare, via lichid cefalorahidian (70).

Există argumente că melatonina are funcție antigonadotropă și la om; astfel unele tumori ale epifizei, distrugînd în copilărie structura normală a glandei, pot determina pubertate precoce; de asemenea nu este exclusă participarea melatoninei în reglarea ritmului somn-veghe şi a temperaturii corpului la om.

Efectul mirosurilor asupra funcţiilor gonadice este cert, deşi mecanismul nu este precizat. La şoarecii femele în colonii este strict necesară prezenţa masculului pentru ca ciclurile estrale ale femelelor să fie normale; absenţa masculilor sau provocarea anosmiei la şoarecii femele determină alterarea ciclurilor estrale (25). De asemenea la oaie şi capră prezenţa masculului în turmă determină accelerarea debutului comportamentului estral şi a ovulaţiei. Dacă o şoricioaică gravidă este pusă alături de un alt şoarece mascul decît cel care a provocat sarcina, sau în prezenţa urinii acestuia, şi dacă analizorul olfactiv al şoricioaicei gravide nu este alterat, se produce avortul (25). La maimuţe, acizii graşi formaţi în vagin la estru, ca o consecinţă a alterării florei bacteriene sub acţiune hormonală, determină la mascul apariţia comportamentului „de îngrijire“ („atenţii faţă de parteneră“). Toate acestea se explică prin acţiunea *ferhormonilor* — nume generic dat unor substanţe chimice secretate de un animal şi care determină modificări de comportament şi/ sau hormonale la un alt individ din aceeaşi specie. Importanţa lor este majoră în determinismul comportamentului şi activităţii la unele nevertebrate. Rolul ferhormonilor în activitatea sexuală a omului este puţin studiat, dar parfumurile au fost utilizate încă din antichitate pentru a spori atracţia sexuală a femeii şi unele ingrediente care intră în constituţia parfumurilor (mosc, civetă) provin din secreţiile unor glande, care la animalele respective exercită un rol cert în atracţia sexuală (110). În clinica umană s-a descris un sindrom olfacto-genital caracterizat prin anosmie şi amenoree (a se vedea „Fiziopatologia ovulaţiei“).

Variaţiile de temperatură influenţează în special secreţia hipotalamică de TRH, expunerea la ambianţă rece fiind cunoscută de mult ca stimul al secreţiei de hormoni tiroidieni (care cresc reacţiile metabolice exergonice din organism), în timp ce expunerea la temperatură crescută are efecte inverse. Variaţiile de temperatură din mediul ambiant exercită influenţe asupra funcţiilor gonadice, după cum reiese din constatarea că expunerea femelelor de şobolan la ambianţă rece determină prelungirea ciclului estral (25). Aceste variaţii ale condiţiilor de mediu ajung la zonele de integrare sexuală pe calea sistemului ascendent activator şi pe calea sistemului de proiecţie difuză talamică, fapt demonstrat de reacţia de trezire *(arousal)* pe care o determină şi care este nespecifică (134).

Rolul factorilor exogeni „fizici“ în modificările funcţiilor gonadice la om este foarte redus, comparativ cu celelalte vertebrate, datorită dezvoltării imense a cerebrotipului talamo-cortical, care subordonează factorii suscitaţi celor psihici şi sociali. În acest context, o importanţă majoră ca modelatori ai funcţiilor gonadice şi comportamentului reproductiv uman revine stresurilor emoţionale. *Emoţiile* sînt definite ca stări mintale puternice, însoţite de obicei de modificări fizice în organism, şi ele implică: *cogniţia*, care este conştientizarea senzaţiei şi adesea depistarea cauzei sale, *afectul* sau senzaţia în sine, *conaţia* care este imboldul de a acţiona şi *modificările fizice*, care includ alterări ale ritmului cardiac şi respirator, reacţii vasomotorii, modificări de tonus muscular etc. (44). Acţiunea factorilor emoţionali asupra funcţiilor gonadice a fost evidenţiată de Theobald (1936), care a atras atenţia asupra frecvenţei cu care stresurile emoţionale determină tulburări ale ciclului menstrual. Amenoreea poate să apară ca răspuns la stresuri emoţionale variate, atît la femei normale, cît şi la cele cu diferite boli psihice (a se vedea „Fiziopatologia ovulaţiei“).

Comportamentul reproductiv

Comportamentul reproductiv, definit ca o serie complexă de răspunsuri asociate cu reproducerea, este după Grossman (1967) un comportament nehomeostazic, alcătuit din două laturi: comportamentul sexual şi comportamentul matern, care de-a lungul evoluţiei filogenetice devin tot mai independente unul de celălalt, la om ajungînd uneori să fie chiar contradictorii.

Comportamentul sexual este constituit dintr-o serie complexă de răspunsuri asociate direct cu copulaţia hetero- sau homosexuală (Phoenix şi colab. citat de 92). Acuplarea este un proces fiziologic complex în care sînt implicate numeroase părţi ale sistemului nervos, fiind alcătuită dintr-o serie de reflexe integrate la nivel medular. Dar componentele comportamentale care însoţesc acest proces şi coordonează secvenţele de reflexe sînt reglate la nivel superior, în sistemul limbic, iar la primatele superioare în sistemul talamo-cortical. Aceasta explică de ce la animalele inferioare răspunsurile comportamentului sexual sînt mai stereotipe, în timp ce la primate şi în special la om experienţa şi factorii psihosociali au rolul preponderent, în aşa măsură încît s-a susţinut că la om nici nu există o componentă înnăscută în comportamentul sexual. Studii de ethologie comparată şi de psihoendocrinologie demonstrează însă că şi la primate şi om există o componentă înnăscută a comportamentului sexual, evidenţiată între altele prin diferenţele de receptivitate hormonală şi de răspuns ale ţesutului cerebral, apărute sub acţiunea rolului „organizaţional“ al androgenilor foarte precoce în ontogenie. La femele înlăturarea neocortexului şi a cortexului limbic aboleşte căutarea activă a masculului în timpul perioadei estrale, în timp ce celelalte manifestări ale comportamentului estral nu sînt afectate decît dacă există leziuni, chiar reduse, ale hipotalamusului anterior. La femelă leziunile amigdaliene şi periamigdaliene nu produc hipersexualitate ca la masculi. La femeie, activitatea sexuală nu este ritmată de ciclul menstrual, existînd studii contradictorii, unele demonstrînd creşterea activităţii sexuale în perioada ovulatorie, iar altele — în preajma menstruaţiei. Expunerea precoce a fătului uman de sex feminin la acţiunea androgenilor determină o „masculinizare“ a comportamentului sexual, fără să modifice *pattern*-ul ciclic al secreţiei de gonadotropine în perioada adultă (44).

La baza comportamentului sexual există, la fel ca şi pentru comportamentele homeostazice, *motivaţia sexuală* — termen care astăzi îl înlocuieşte pe cel de „impuls sexual“, inadecvat pentru că sugerează numai latura dinamogenă a motivaţiei, precum şi pe cel de „instinct sexual“, de asemenea inadecvat pentru că presupune numai componenta înnăscută; termenul de „libido“ se păstrează pentru motivaţia sexuală matură şi direcţionată a omului (134). În termeni cibernetici, *motivaţia biologică* este definită ca „acea parte a comportamentului unui animal (inclusiv omul) care asigură cu mijloace exogene menţinerea parametrilor fundamentali ai organismului în limitele fixate de informaţia genetică“; la om, datorită dezvoltării celui de al II-lea sistem de semnalizare şi vieţii sociale, peste motivaţia biologică se suprapune *motivaţia psihologică*, care asigură „optimizarea“ parametrilor complecşi în cadrul social (11). În componenţa motivaţiei sexuale intră două componente diferite: *componenta dinamogenă*, înnăscută, în cadrul căreia substratul neuro-endocrin este un element necesar, dar nu suficient, şi care se modifică continuu în cursul vieţii pe baza experienţei personale, şi *componenta direcţională*, care la păsări şi mamiferele subumane este tot înnăscută şi datorată diferenţelor hormonale dintre sexe, iar la om probabil că se formează în cursul vieţii, în funcţie de stimulul declanşant şi de experienţa individuală. Sexul psihologic se stabileşte în jurul vîrstei de 2 ani (18—30 de luni), înainte de dezvoltarea completă anatomică şi hormonală a individului, prin acţiunea mediului (observarea propriilor organe genitale externe, particularităţi legate de sex impuse copilului de persoanele din jur — îmbrăcăminte, jocuri — şi care diferă în funcţie de tipul cultural). Încercările ulterioare de schimbare a sexului determină tulburări psihice cronice (134). Trezirea motivaţiei sexuale se produce la om sub acţiunea factorilor de mediu social, prezenţi sau imaginaţi, în funcţie de ereditate, factorii hormonali, experienţa anterioară. Menţinerea motivaţiei sexuale pe toată perioada maturităţii individului şi după terminarea acesteia se face prin procese de reîntărire pozitivă şi negativă, în cadrul cărora Milcu şi colab. (92) delimitează trei componente: saţietatea, care urmează satisfacerii motivaţiei sexuale, adică consumului energiei motivaţiei, şi care are un efect de durată medie; maturizarea stării de motivaţie în cursul vieţii, care are un efect de lungă durată; perfecţionarea actului copulator propriu-zis prin optimizarea înlănţuirii elementelor sale comportamentale, care are un efect de durată scurtă.

Substratul neuro-anatomic al motivaţiilor în general, inclusiv al celei sexuale, pare legat de fasciculul median al creierului anterior, care are rol de armonizare a structurilor nervoase pe care le traversează. Olds a demonstrat încă din 1954 că plasarea de electrozi în regiunea septului prin care trece fasciculul median al creierului anterior, în cadrul unui dispozitiv experimental în care animalele pot să declanşeze singure stimularea prin apăsarea unui întrerupător, determină animalul să apese bara de 5 000—12 000 de ori/oră pentru şobolan şi de 17 000 de ori/oră pentru maimuţă, deci declanşează o activitate motorie dirijată spre repetarea stimulului atît de intensă încît „uită“ să mănînce, să bea, suportă stimuli dureroşi, adică „uită“ comportamentele homeostazice fundamentale. Acest sistem a fost numit „sistem de recompensare“ (*reward system*) şi este diferit de „sistemul de pedepsire“ (*punishment system*), localizat în porţiunea laterală a hipotalamusului posterior, porţiunea dorsală a creierului mijlociu şi cortexul entorinal, a cărui stimulare exercită efecte inverse. Cercetări similare, efectuate la oameni cu electrozi implantaţi cronic în porţiunea septală a fasciculului median al creierului anterior, au demonstrat autostimulări pînă la epuizare, senzaţiile descrise fiind variate în funcţie de psihologia individului: înlăturarea stării de tensiune, senzaţie de relaxare, uneori bucurie sau extaz, iar alteori, la cazurile la care autostimularea are cea mai mare frecvenţă, senzaţia resimţită „nu poate fi descrisă“ (44). Motivaţia poate fi deci considerată ca nevoia de a resimţi o mulţumire, o recompensă. Nivelul global al motivaţiilor depinde de interacţiunea dintre lobul frontal şi hipotalamus, realizată prin fasciculul median al creierului anterior; în condiţii fiziologice, la om procesul de autostimulare a „sistemului de recompensare“ este mai ales psihic şi nu numai somatic, aşa cum este la animal.

Comportamentul matern, cea de a doua latură a comportamentului reproductiv, este alcătuit din totalitatea răspunsurilor care precedă, se desfăşoară concomitent sau urmează apariţiei progenilor. În comportamentul matern se încadrează acţiuni ca: migraţia pentru depunerea ouălor la unele specii de peşti, amfibieni şi păsări, construirea cuiburilor la păsări, atitudinea „de îngrijire“ a masculului faţă de femela gravidă la primatele subumane, hrănirea puilor etc. Substratul neuroanatomic al comportamentului matern este legat tot de sistemul limbic, deoarece prin leziuni ale regiunilor cingulată şi retrosplenială se produc la animale afectări ale acestui comportament (44). Hormonii au rol facilitator al acestui comportament, după cum reiese din studiile recente efectuate la animale în legătură cu prolactina; nu se cunoaşte rolul hormonilor în cadrul comportamentului matern la specia umană.

Influenţe endocrine extragonadice asupra ciclului sexual

Funcţia reproductivă şi sistemele sale de control sînt influenţate în condiţii fiziologice şi de activitatea altor glande endocrine, în afara ovarelor şi adenohipofizei. Hormonii extragonadici acţionează ca modulatori asupra aparatului central de reglare a activităţii gonadice, asupra ovarelor şi/sau asupra reactivităţii organelor-ţintă la steroizii sexuali. La rîndul lor, steroizii sexuali influenţează, de asemenea, atît secreţia, cît şi acţiunile periferice ale hormonilor altor glande endocrine (139).

Corelaţiile dintre steroizii sexuali şi hormonii altor glande endocrine pot fi sistematizate în două mari categorii: prima categorie este reprezentată de hormonii care se află într-o corelaţie directă şi reciprocă cu steroizii ovarieni, din această categorie făcînd parte hormonii corticosuprarenalieni, tiroidieni, precum şi neurohormonii retrohipofizari; cea de a doua categorie este reprezentată de hormonii care nu au corelaţii directe cu cei gonadali, dar a căror secreţie şi acţiune periferică sînt modulate indirect de hormonii gonadici, prin intermediul modificărilor metabolice induse de aceştia. În continuare vor fi prezentate detaliat doar corelaţiile hormonilor gonadali cu hormonii din prima categorie.

Corticosuprarenalele

Relaţiile funcţionale reciproce dintre corticosuprarenale şi gonade au la bază originea embriologică comună a acestor glande endocrine, care explică, pe de o parte, numeroasele asemănări de echipament enzimatic al ţesuturilor glandulare respective şi de structură a hormonilor iar, pe de altă parte, existenţa unor sisteme reglatoare aproximativ paralele.

CSR, ca şi gonadele, apar precoce în cursul vieţii intrauterine prin diferenţierea ţesutului mezonefrotic juxtamedular al crestelor celomice laterale de pe peretele posterior al cavităţii peritoneale primitive. Acest ţesut CSR primitiv devine funcţional înaintea gonadelor, constituind între lunile a III-a şi a VII-a de viaţă intrauterină cea mai mare şi mai activă glandă fetală, numită „paleocortex“ sau „zona X“. Din lunile a VI-a — a VII-a de viaţă intrauterină, paleocortexul juxtamedular este înlocuit treptat de neocortex, care se dezvoltă din regiunea subcapsulară a crestelor celomice şi care va constitui porţiunea majoră a CSR adultului. Cele două porţiuni au conţinut enzimatic în parte diferit şi de aceea produşii hormonali sintetizaţi, pornind de la trunchiul comun de sinteză sterolică sînt în special steroizi C_{19} cu activitate sexuală în zona paleocorticală şi steroizi C_{21} cu activitate metabolică în zona neocorticală. La unele animale cele două zone morfo-funcţionale sînt separate, în timp ce la om în CSR adultului nu se poate face o distincţie netă între zonele reticulată (care ar corespunde zonei paleocorticale), fasciculată (care ar secreta predominant glucocorticoizi) şi glomerulată (care ar secreta predominant mineralocorticoizi). Această separare a CSR adultului în trei zone funcţionale este în realitate artificială, pentru că între ele există numeroase interacţiuni cu schimb de substraturi şi fiecare secretă toate categoriile de hormoni activi, deşi controlul secreţiei şi activităţile enzimatice predominante sînt în parte diferite (Fig. 17).

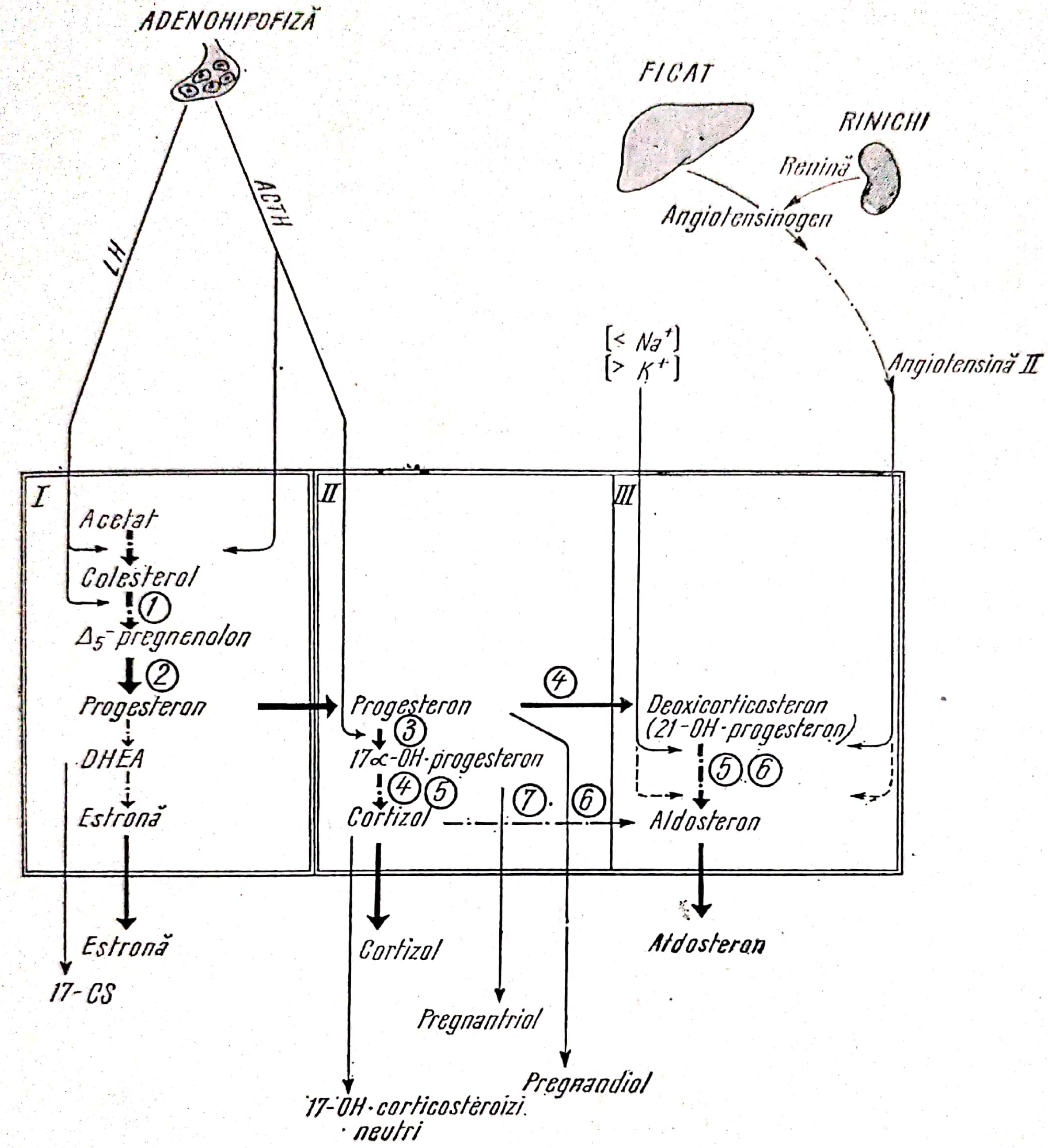

ADENOHIPOFIZĂ
LH
ACTH
FICAT
RINICHI
Renină
Angiotensinogen
[< Na+]
[> K+]
Angiotensină II
I
II
III
Acetat
Colesterol
1
Δ5-pregnenolon
2
Progesteron
DHEA
Estronă
Progesteron
3
17α-OH-progesteron
4
5
Cortizol
7
6
4
Deoxicorticosteron
(21-OH-progesteron)
5
6
Aldosteron
Estronă
17-CS
Cortizol
Pregnantriol
Pregnandiol
17-OH-corticosteroizi neutri
Aldosteron

Fig. 17 — Compartimentele funcţionale ale corticosuprarenalei cu principalele etape ale sintezelor sterolice, enzimele-cheie, influenţele reglatoare, produşii de secreţie (săgeata îngroşată) şi de excreţie (săgeata subţire):

I — zona reticulată; *II* — zona fasciculată; *III* — zona glomerulată; *1* — 20,22-desmolază; *2* — 3β-ol-dehidrogenază; *3* — 17α-hidroxilază; *4* — 21-hidroxilază; *5* — 11β-hidroxilază; *6* — 18-hidroxilază; *7* — 18-dehidrogenază (modificată după J. Botella-Llusia).

Zona sexuală a CSR este considerată de unii autori (20) ca „a treia gonadă“, cu rol vicariant important în cadrul homeostaziei sterolilor sexuali, dovadă fiind dezvoltarea ei marcată în viaţa intrauterină, cînd gonadele sînt încă imature, la pubertate şi în cursul sarcinii, cînd cresc nevoile de hormoni sexuali, la menopauză şi în climacteriu, cînd gonadele adevărate sînt în insuficienţă secretorie aproape totală, precum şi în anumite stări patologice.

Hormonii sexuali influenţează funcţia CSR şi au chiar efecte slabe de supleare a hormonilor CSR, aşa cum demonstrează supravieţuirea animalelor adrenalectomizate, spre deosebire de mortalitatea ridicată şi rapidă a celor adrenalectomizate şi ooforectomizate în absenţa tratamentului substitutiv cu corticosteroizi; procentul de supravieţuiri este mai mare la femele decît la masculi, ceea ce arată rolul mai important al ovarelor comparativ cu testiculele. Hormonii sexuali cu rol potenţial substitutiv al corticosteroizilor sînt progesteronul (în ovarele femelelor care au supravieţuit după adrenalectomie s-au găsit totdeauna corpi progestativi) şi testosteronul, datorită efectelor lor anabolizante (vezi p. 103), în timp ce estrogenii nu au efecte similare (20).

Estrogenii cresc *in vitro* sinteza de corticosteroizi în ţesutul CSR, iar *in vivo* ei modifică funcţia CSR şi indirect, prin intermediul sistemului de control hipotalamo-hipofizar determinînd creşterea conţinutului hipofizar în ACTH, care este semnificativ mai mare la masculi decît la femele; în schimb, androgenii şi progesteronul exercită efecte inverse, diminuînd rezerva pituitară de ACTH (50). Pe de altă parte, estrogenii facilitează eliberarea de ACTH din adenohipofiză în stres.

Acţiunile hormonilor sexuali asupra funcţiei CSR se exercită deci nu numai direct, ci şi prin intermediul sistemelor lor de reglare. Astfel LH acţionează în mod fiziologic stimulînd steroidogeneza şi în zona reticulată (paleocorticală) a CSR, iar la femeile castrate administrarea unor doze mari de HCG sau PMS creşte excreţia de estrogeni. S-au comunicat cazuri de boală polichistică ovariană la care administrarea de HCG, după frenarea CSR cu dexametazonă, a determinat creşterea eliminărilor urinare de 17-OHCS, cu predominanţa compuşilor 11-oxi; originea CSR a acestor produşi este atestată de menţinerea eliminărilor crescute şi după castrare (50).

În compartimentul circulator, pe lîngă interrelaţiile dintre hormonii ovarieni şi cei CSR, determinate de numeroasele interconversiuni posibile cu sediu hepatic, ovarian, corticosuprarenalian etc., mai apar şi interacţiuni la nivelul transportorilor sanguini ai respectivilor hormoni. Concentraţia plasmatică a transcortinei este crescută de estrogeni, ceea ce explică de ce în sarcină sau în timpul tratamentului cu doze suprafiziologice de estrogeni, deşi rata de secreţie a cortizolului creşte, şi concentraţia sa plasmatică creşte de două-trei ori, cortizolemia liberă rămîne normală sau chiar scade (83).

La nivel tisular acţiunile hormonilor sexuali asupra receptorilor pentru corticosteroizi sînt încă discutate: se pare că estrogenii ar exacerba fixarea tisulară şi acţiunile corticosteroizilor (50).

Aceste date explică discreta activare a CSR la femeie în a doua jumătate a ciclului menstrual, pe de o parte prin creşterea disponibilităţii de progesteron — precursorul hormonilor CSR — atît direct din circulaţie, cît şi sub acţiunea nespecifică a LH pe ţesutul CSR, pe de alta, prin creşterea transportului sanguin şi a eficienţei hormonilor CSR pe ţesuturile ţintă, ambele mecanisme fiind sub influenţă estrogenică.

Hormonii CSR influenţează funcţia gonadelor mai ales prin intermediul axului de reglare hipotalamo-hipofizar, modificînd debitul adenohipofizar de gonadotropine: administrarea de cortizon în doze mari creşte eliminările urinare de gonadotropine, atît în condiţii normale, cît şi în boala polichistică ovariană (50). Funcţia gonadică poate fi modificată şi de acţiunea neadecvată a ACTH: la şobolanca adrenalectomizată, ACTH creşte greutatea ovarului fie direct, fie poate prin descărcarea hipofizară de gonadotropine. În compartimentul circulant nu s-a precizat dacă corticosteroizii modifică *turnover*-ul hormonilor sexuali. La nivel tisular se pare că hormonii corticosteroizi ar inhiba acțiunile estrogenilor.

Corticosteroizii în doze farmacologice au asupra tractului genital o acțiune progestativă slabă: deoxicorticosteronul de exemplu are pe uter și vagin o acțiune progestativă de zece ori mai slabă decît progesteronul.

În insuficiența CSR cronică (boala Addison), caracterele sexuale secundare se mențin, cu excepția părului axilar, care este redus sau chiar absent, iar amenoreea care apare adeseori este atribuită inaniției și nu scăderii secreției de steroizi sexuali de către CSR. Sarcina la femeile cu boală Addison are rol protector față de simptomele de insuficiență CSR, prin sterolii placentari, probă fiind faptul că nașterea precipită uneori o criză de addisonism (19).

În unele forme de boală Cushing cu hipergonadotropinurie, inițial se produce, sub influența creșterii cortizolemiei, o hiperfuncție ovariană cu luteinizare excesivă, pentru ca ulterior să se instaleze atrofia ovariană cu atrezie foliculară, ca urmare a creșterii activității gonadotropinice.

Excesul de androgeni de origine CSR are manifestări diferite în funcție de vîrstă. În timpul vieții intrauterine androgenii în exces, apăruți de obicei prin defect enzimatic transmis genetic, pot induce la fătul de sex feminin menținerea sinusului uro-genital, fuziune labială și hipertrofie clitoridiană, simptome care caracterizează *pseudohermafroditismul feminin*, discutat la fiziopatologia dezvoltării sexuale. La fetițe excesul de androgeni CSR poate produce hipertrofie clitoridiană, creșterea masei musculare și creștere somatică rapidă, cu dezvoltarea precoce a pilozității pubiene, axilare și faciale, scăderea pilozității scalpului, apariția acneei și îngroșarea vocii, simptome care caracterizează *pseudopubertatea precoce heterosexuală*. La femeia matură excesul de androgeni CSR (prin tumoare CSR sau rareori în sindroame adreno-genitale cu manifestare tardivă) poate determina defeminizare — amenoree, infertilitate, atrofia sînilor și virilizare — hipertrofie clitoridiană, hirsutism, îngroșarea vocii (vezi p. 57).

Excesul de estrogeni de origine CSR n-a fost descris decît la fetițe, unde poate determina ginecomastie, maturare precoce a uterului și vaginului caracteristice *pseudopubertății precoce izosexuale*; la băieți, excesul de estrogeni CSR poate determina *pseudopubertate precoce heterosexuală*, iar la bărbați, ginecomastie și infertilitate. Estrogenii CSR au efect favorizant în creșterea unor tumori mamare estrogenodependente (celulele acestor tumori, recoltate prin biopsie, conțin receptori estrogenici în citosol) și de aceea ele beneficiază, pe lîngă ooforectomie, și de adrenalectomie (83).

În sfîrșit, unele neoplasme „ovariene“ hormonal active sînt de fapt tumori maligne ale unor resturi embriologice, cu structură și/sau activitate enzimatică de tip CSR, diseminate în ligamentul larg sau în hilul ovarului. S-au descris la bărbați neoplasme CSR estrogenosecretante (peste 200 μg/zi), deci cu activități 19-hidroxilante și aromatizante specifice ovarului, manifestate clinic prin ginecomastie. La unele paciente cu boală ovariană polichistică, la care eliminarea urinară de 17-OH corticosteroizi neutri este crescută, probele de frenare-stimulare indicînd proveniența CSR a excesului hormonal care stă la baza patogeniei bolii (50).

Tiroida

Tiroida are corelații multiple cu funcția de reproducere și este, la rîndul său, influențată de sterolii sexuali, în special la femeie, probă fiind greutatea crescută și complexitatea structurală mai mare a glandei, precum și frecvența mai mare a tiroidopatiilor la femeie, comparativ cu bărbatul. Aceste corelații sînt mai evidente în anumite perioade fiziologice: prepubertar și pubertar hiperfuncția fiziologică a tiroidei contribuie la dezvoltarea somatică și la stimularea maturizării sexuale; în timpul sarcinii, hipertrofia și hiperfuncția tiroidiană au rol compensator pentru cererea crescută de hormoni tiroidieni în metabolismul matern și în special în cel fetal; la menopauză, hipertiroidismul pare a fi un „sindrom de supracompensare“, prin secreție hipofizară crescută de TSH determinată de scăderea treptată a răspunsului tiroidei la hormonul trop, precum și de alterarea metabolismului celular al hormonilor tiroidieni.

Hormonii sexuali modifică funcția tiroidiană prin interferarea ei la niveluri multiple. Estrogenii au efect stimulator puternic asupra tiroidei, favorizînd creșterea epiteliului foliculilor tiroidieni, dar, contrar unor cercetări mai vechi, studii recente (62) arată că ei nu modifică captarea tiroidiană a ^{131}I. Administrați în doze mici, estrogenii determină inițial o scădere rapidă a concentrațiilor serice ale TSH, pentru ca după două-trei zile acest efect să se atenueze (fenomen de *escape*), ceea ce a dus la concluzia că estrogenii produc inhibiția eliberării de TRH endogen; testosteronul și progestagenii nu au efecte similare. La concentrații mari estrogenii naturali (sarcină, pseudopubertate precoce prin tumori estrogenosecretante) sau sintetici (tratamente estrogenice sau cu estro-progestative) produc o creștere a nivelului plasmatic al tiroxinei (T_4) și triiodotironinei (T_3) legate de creșterea capacității de fixare a TBG (*thyroxine-binding globulin*), care leagă 75% din tiroxină fără să modifice cantitatea totală de T_4. Androgenii au efect invers, de scădere a capacității de fixare a TBG, dar cresc concentrația serică a TBPA (*thyroxine-binding prealbumin*), care fixează numai o mică parte din T_4 și deloc T_3.

Hormonii tiroidieni influențează atît dezvoltarea sexuală și somatică, cît și funcția de reproducere la ambele sexe. Tiroidectomia și drogurile antitiroidiene (tiouracil etc.) determină la animale scăderea maturării foliculilor ovarieni, creșterea necesităților de gonadotropine pentru a stimula maturarea foliculară și ovulația, scăderea producției și/sau conversiunii ovariene de hormoni sterolici și, în ultimă instanță, scăderea greutății ovariene pînă la atrofie. Toate aceste efecte ale tiroidectomiei se corectează prin tratament substitutiv cu hormoni tiroidieni. Asupra tractului genital hormonii tiroidieni au efecte trofice directe și/sau mediate de hormonii ovarieni: tiroidectomia produce la animal scăderea dimensiunii și greutății uterine, scăderea dezvoltării mucoasei vaginale și a descuamărilor celulare la estru, iar administrarea de hormoni tiroidieni corectează aceste efecte. Asupra sînului hormonii tiroidieni au rol facilitant pentru acțiunea sterolilor sexuali, poate prin creșterea ratei metabolismului celular; cantitatea de estrogeni și progesteron, necesară pentru dezvoltarea completă a mamelelor la animalele castrate și hipofizectomizate, este diminuată de adaosul de cantități reduse de tiroxină. De asemenea, deoarece în perioada lactației la șobolani s-a observat că există o creștere a consumului de oxigen datorită creșterii metabolismului în țesutul glandular, se consideră că hiperfuncția tiroidiană — în limite fiziologice — este indispensabilă pentru secreția lactată adecvată (20).

Hipotiroidismul determină modificări ale funcțiilor sexuale și reproductive diferite în funcție de vîrstă: la copii apare imaturitatea sexuală, în timp ce prepubertar se produce o întîrziere a debutului pubertății și apoi cicluri anovulatorii. Cazurile rare de pubertate precoce cu galactoree, care apar la unele paciente cu hipotiroidism tireopriv, sînt determinate probabil de efectul de PRF al dozelor inadecvat de mari de TRH, cu hiperprolactinemie secundară (vezi p. 62). La femeia adultă, hipotiroidismul produce scăderea libidoului și cicluri anovulatorii, probabil prin afectarea descărcării preovulatorii de LH; lipsa progesteronului face ca receptorul endometrial să se mențină în faza proliferativă prelungită, ceea ce determină neregularități de ciclu menstrual și menoragii. În cazurile grave și prelungite de hipotiroidism se dezvoltă atrofie ovariană și amenoree, uneori cu hiperprolactinemie și galactoree. Toate aceste modificări sînt răspunzătoare de scăderea fertilității, dar, în cazul cînd fecundația și nidația se produc, ele pot determina avort. În absența hormonilor tiroidieni se instalează o deviere a catabolismului estrogenilor de pe calea 2-oxigenării pe calea 16-hidroxilării, astfel încît scad 2-hidroxiestrona și 2-metoxiestrona și crește estriolul. De asemenea scade capacitatea de fixare a SHBG pentru estradiol și testosteron, ceea ce duce la scăderea consecutivă a hormonilor sub formă legată, concomitent cu creșterea concentrației lor sub formă liberă (62).

Excesul de hormoni tiroidieni din tireotoxicoză are repercusiuni asupra funcției reproductive la femeie în funcție de vîrstă. În copilărie, deși nu afectează dezvoltarea fizică generală și chiar accelerează creșterea scheletului, poate determina o întîrziere a maturării sexuale. După pubertate tireotoxicoza determină adeseori o creștere a libidoului și alterări ale ciclurilor menstruale caracterizate prin scurtări sau prelungiri, în timp ce sîngerarea menstruală scade cantitativ pînă la amenoree, însoțită uneori de niveluri crescute de FSH. La pacientele la care ciclurile se mențin ovulatorii, apar totuși anomalii menstruale cu patogenie neclară; s-a sugerat că aceste anomalii ar fi determinate de alterarea receptivității hormonale ovariene și/sau endometriale, în prezența unui exces de hormoni tiroidieni. Hormonii tiroidieni în exces determină creșterea capacității de fixare a SHBG plasmatice pentru estradiol și testosteron, creșterea concentrațiilor lor plasmatice totale și scăderea fracțiunilor libere; acestea determină o scădere a ratei *clearance*-ului metabolic pentru testosteron și, consecutiv, o creștere a concentrațiilor plasmatice ale LH, în timp ce pentru estradiol rata *clearance*-ului metabolic rămîne normală în tireotoxicoză, datorită probabil creșterii metabolizării tisulare a hormonului. Tireotoxicoza produce devierea catabolizării estrogenilor pe calea 2-oxigenării, cu formare de 2-hidroxiestronă și 2-metoxiestronă, în timp ce catabolizarea pe calea 16-hidroxilării, deci, producția de estriol, este scăzută. În tireotoxicoză, testosteronul este catabolizat, mai puțin în etiocolanolon, luînd în special calea sintezei de androsteron, acesta fiind un agent hipocolesterolemiant care ar fi răspunzător de efectele antiaterogene ale bolii (62).

Neurohipofiza

Neurohipofiza nu este o glandă endocrină independentă, ci constituie numai partea distală a unui sistem neurosecretor, care mai cuprinde neuronii din nucleii supraoptic și paraventricular și tractul hipotalamo-hipofizar, constituit din axonii neuronilor mai sus citați. Stimulii care influențează descărcările de neurohormoni retrohipofizari au de fapt o triplă acțiune:

1. inițierea sintezei hormonale predominant de ocitocină în nucleul paraventricular și predominant de vasopresină (ADH) în nucleul supraoptic, proces care are loc în două etape: *a*) sinteza de octapeptide hormonale pe ribosomii reticulului endoplasmic sub acțiunea ARN mesager și de transfer de origine nucleară și *b*) în aparatul Golgi, separarea octapeptidelor de pe proteina matrice pe care s-au format şi încorporarea lor, împreună cu complexe proteine-peptide inactive, în granulele neurosecretorii;

2. transportul granulelor neurosecretorii prin axonii tractului hipotalamo-hipofizar din tija pituitară în neurohipofiză unde sînt stocate;

3. eliberarea în circulaţie a conţinutului veziculelor care constituie granulele neurosecretorii, prin depolarizarea membranelor acestora sub influenţa stimulilor hipotalamici conduşi tot prin tractul hipotalamo-hipofizar şi prin desprinderea octapeptidelor de pe proteina transportoare — neurofizina (75, 80).

Neurohormonii retrohipofizari sînt octapeptide alcătuite dintr-un ciclu format din cinci aminoacizi şi o catenă laterală de trei aminoacizi. După secvenţa acizilor aminaţi există doi neurohormoni majori: vasopresina şi ocitocina. Din structurile sistemului ependimar al fătului uman s-au izolat numeroase octapeptide, dintre care vasotocina, care are în structură un ciclu identic cu al ocitocinei şi o catenă laterală identică cu a vasopresinei, ar reprezenta octapeptidul mai vechi filogenetic şi cu funcţii mult mai întinse. Şcoala românească de endocrinologie atribuie vasotocinei rolurile melatoninei (vezi p. 131), care ar constitui numai un mediator chimic local din epifiză (103, 104).

Eliberarea de ocitocină este declanşată în afara sarcinii de stimularea genitală din cursul actului sexual, dar mai ales în cursul stării gravido-puerperale de stimularea mamelonară specifică (suptul) sau nespecifică, de dilataţia orificiului uterin peste 5—6 cm în timpul naşterii (reflexul Fergusson) şi în mai mică măsură de stimulii emoţionali.

Ocitocina circulă nelegată de proteine şi are o semiviaţă plasmatică foarte redusă (3—5 min.), prin distrugere plasmatică sub acţiunea ocitocinazei, în organele-ţintă (uter, glandă mamară) şi în ficat, precum şi prin eliminare renală. Efectele sale fiziologice se exercită asupra fibrelor netede uterine şi ale canalelor galactofore, determinînd contracţia uterină în travaliu şi lăuzie (a se vedea „Naşterea“) şi ejecţia secreţiei lactate în *post partum* (a se vedea „Lactaţia“). Mecanismul de declanşare a contracţiilor pe fibrele musculare netede nu este precizat, dar pare legat de mobilizarea calciului. Contractilitatea spontană sau ocitocinindusă este exacerbată de estrogeni şi inhibată de progestageni şi de drogurile β-adrenergice.

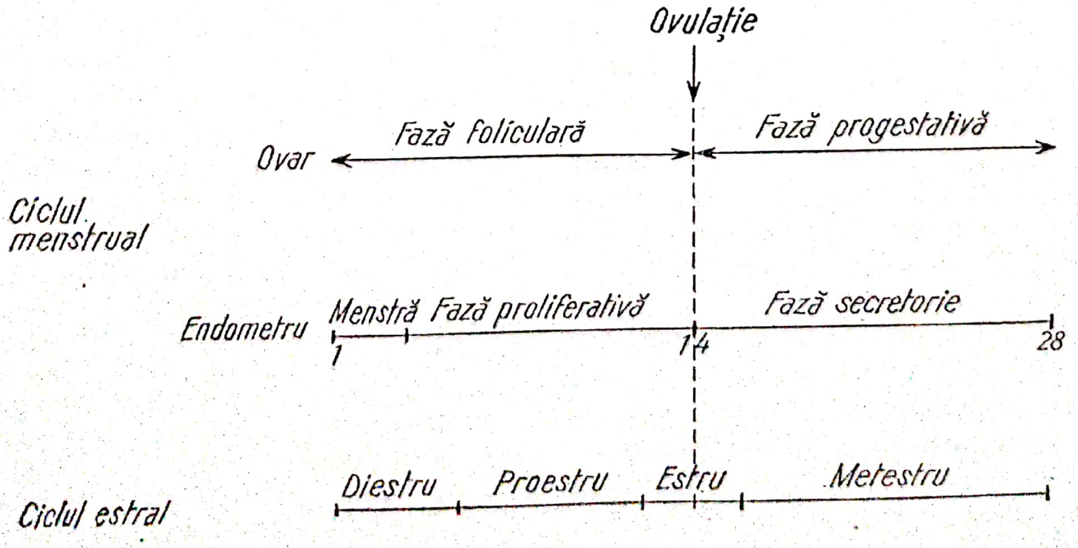
Vasopresina este un termen vechi şi inadecvat care desemnează hormonul antidiuretic (ADH), deoarece la concentraţii fiziologice ADH nu are efecte vasopresoare. Eliberarea ADH are loc în principal sub acţiunea creşterii presiunii osmotice a sîngelui care irigă nucleii hipotalamici implicaţi în secreţie, iar secundar este determinată de scăderile volumului sectorului hidric extracelular prin intermediul receptorilor volemici de joasă presiune din circulaţie, precum şi de stimulii de la etajele superioare ale nevraxului, care explică descărcările crescute după traumatisme, stresuri emoţionale, droguri. Acţiunile ADH se realizează prin intermediul creşterii sintezei de AMP ciclic în tubii colectori renali, substanţă care acţionează ca un mediator secundar, mărind, prin mecanisme încă neprecizate, reabsorbţia de apă. În doze mari, ADH exercită, ca şi ocitocina, efecte stimulatoare asupra fibrelor musculare netede.

La femeie în cursul fazei foliculare a ciclului, răspunsul fibrelor miometriale la vasopresină scade progresiv, atingînd un minim înainte de ovulaţie, pentru ca în cursul fazei progestative responsivitatea să crească lent, ajungînd la valori maxime în timpul menstruaţiei. Spre deosebire de starea de graviditate, în afara sarcinii vasopresina are un efect stimulator mai puternic asupra fibrelor musculare netede uterine decît ocitocina. Musculatura tubară răspunde mai intens la ocitocină decît la vasopresină, spre deosebire de cea uterină. Acestor diferenţe de responsivitate li se atribuie un rol în ascensiunea spermatică în uter şi trompe, legat de faptul că s-a observat că actul sexual determină descărcări crescute de neurohormoni retrohipofizari la femeie (30).

Privire sintetică asupra evoluției ciclului ovarian

Funcțiile ovogenetică și endocrină ale ovarului au o evoluție ciclică la femeie în perioada de maturitate sexuală, alcătuind ciclul menstrual, care debutează cu prima zi a sîngerării menstruale și este centrat de ovulație, proces ce separă faza foliculară de cea progestativă. Pentru că ovulaţia are rolul central în cadrul ciclului sexual ovarian, ca mecanism furnizor de ovule apte de a fi fecundate și ca factor declanșant al modificărilor hormonale care pregătesc organismul femeii pentru o eventuală sarcină, adeseori în cursul acestui capitol numărătoarea zilelor ciclului s-a făcut în raport cu ziua vîrfului preovulator al LH, numită şi ziua 0, notîndu-se cu minus (—) zilele care precedă ovulaţia şi cu plus (+) zilele care-i succedă. Deoarece numeroase studii privind mecanismele ciclului s-au făcut pe mamifere subprimate, considerăm că este utilă comparaţia între ciclul menstrual şi ciclul estral al acestora din urmă (Fig. 18), comparaţie din care rezultă că estrul se suprapune cu faza ovulatorie. Durata ciclului menstrual este apreciată în mod ideal la 28 de zile, deși studiile statistice indică durate medii cu variații cuprinse între 27,3—33,9 zile. La aceeași femeie există variații de durată, care fac ca estimarea duratei unui ciclu următor, pe baza duratelor a trei cicluri precedente, să fie valabilă în numai 64% cazuri, în timp ce dacă estimarea se face pe baza ultimelor 12 cicluri, precizia crește pînă la 90%. Variabilitatea minimă a duratei ciclurilor se întîlnește între 20—30 de ani, cînd funcția reproductivă este cel mai precis reglată, și crește progresiv către extremele perioadei de reproducere, cu tendință

Fig. 18 — Prezentarea comparativă a secvenței evenimentelor din ciclul estral și din cel menstrual (modificată după W.F. Ganong).



netă la scurtarea ciclului cu cît femeia avansează în vîrstă.

Studiile privind durata relativă a fazelor foliculară și progestativă indică constanța fazei progestative în jurul a 13 zile, în timp ce faza foliculară este mai variabilă; astfel pe un același lot studiat faza foliculară a ciclului are o durată de 10—16 zile la 79,6% din cazuri, iar faza progestativă o durată similară la 95% din cazuri, dovadă că durata fazei progestative, cu rol esențial în pregătirea organismului pentru o eventuală sarcină, este mult mai bine reglată (117).

Evenimentele care caracterizează ciclul ovogenetic al ovarului , precum și *pattern*-ul diferiților hormoni sterolici și al gonadotropinelor hipofizare în cursul ciclului au fost discutate anterior și, de aceea, în continuare vom încerca să facem o sistematizare și corelare a lor (Fig. 19). Intervenția altor glande endocrine în evoluția fiziologică a ciclului sexual ovarian este prezentată în altă parte. Înțelegerea actuală a mecanismelor care reglează desfășurarea ciclică a funcțiilor ovarului la femeia matură a fost posibilă datorită cîtorva progrese recente ale tehnicilor de studiu (metodele radioimunologice de dozare a sterolilor sexuali și gonadotropinelor plasmatice), ale metodologiei de cercetare (conceptul diferenței posibile dintre rata de secreție a unui hormon sterolic și rata de producție plasmatică, diferență determinată de *clearance*-ul metabolic și/sau conversiunea periferică a hormonului respectiv), ale constatării că gonadotropinele și hormonii sterolici sînt secretați pulsatil de glandele producătoare și ale sintezei LRH și aplicării lui în cercetare și tratamentul unor infertilități.

Modularea secreției hipofizare de gonadotropine se face de către stimulii nervoși superiori în cadrul sistemelor *feedback* pozitiv cu buclă tranzitoriu deschisă (vezi „Hipotalamusul"), dar rolul fundamental revine sistemelor *feedback* închise, prin care nivelul circulant al sterolilor controlează responsivitatea pituitară la LRH. Acest control este înțeles astăzi ca o sumă algebrică a mecanismelor *feedback* pozitive și negative care acționează simultan. În cadrul mecanismelor *feedback* negative trebuie precizat că, deși și progestagenii și androgenii au influențe asupra secreției de gonadotropine, rolul major revine estradiolului, ale cărui variații de concentrație plasmatică modifică în decurs de ore secreția adenohipofizară. De asemenea s-a precizat că responsivitatea axului hipotalamo-hipofizar nu este liniară, ci variază în funcție de concentrația estrogenilor: la concentrații plasmatice joase ale estrogenilor, creșterile mici produc modificări majore ale secreției de FSH, în timp ce la concentrații plasmatice mari ale estrogenilor variațiile mari nu produc decît modificări mici ale secreției de gonadotropine. În cadrul mecanismelor *feedback* pozitive trebuie accentuat efectul pozitiv al estrogenilor asupra secreției de LH, cu rol important în reglarea ciclului menstrual; acest efect a fost semnalat încă de Hohweg (1934), care a reușit să inducă ovulația la șobolanii imaturi prin injectare de estrogeni. Estrogenii nu au efect de *feedback* pozitiv asupra secreției de FSH, în timp ce progestagenii, în condiții experimentale adecvate, pot determina creșterea atît a FSH cît și a LH (117, 132).

Creșterea foliculară inițială debutează încă de la sfîrșitul ciclului precedent (în faza luteală tardivă), sub acțiunea creșterii progresive a FSH plasmatic, determinată de scăderea secreției de estrogeni a corpului progestativ în regresie. Această creștere foliculară nu este însoțită de o creștere a valorilor plasmatice ale estrogenilor pînă în zilele a șasea sau a șaptea în raport cu ovulația, dar, după această fază, sub acțiunea combinată a FSH și LH, foliculii în creștere încep

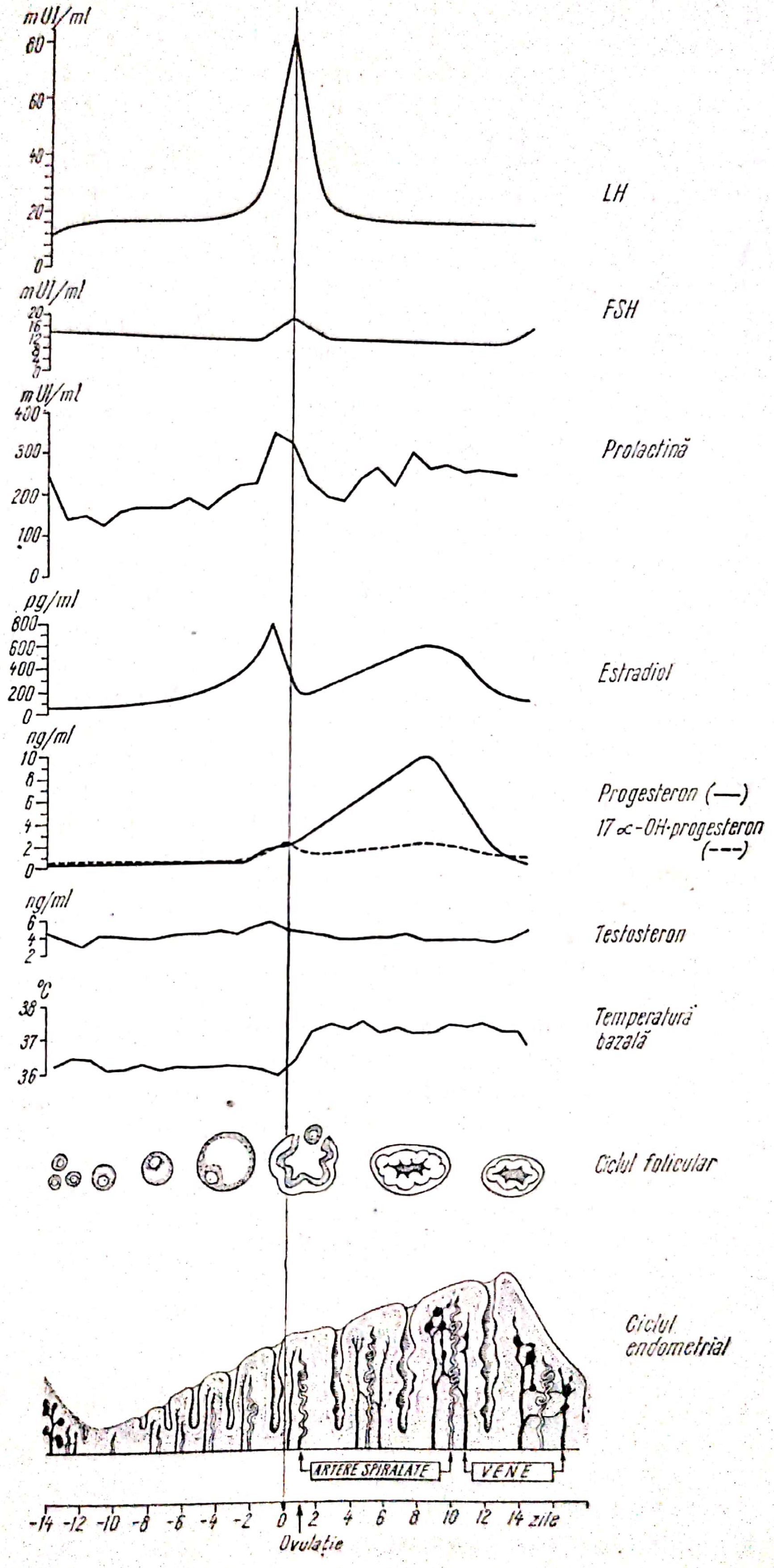


Fig. 19 — **Evoluția concentrațiilor serice ale gonadotropinelor (LH, FSH), prolactinei, estradiolului, progestagenilor, testosteronului, curbei termice bazale, foliculului ovarian și endometrului în cursul ciclului sexual la femeie (ziua 0 coincide cu vîrful mediociclic al LH).**

să secrete estrogeni. Administrarea de gonadotropine adsorbite cu ser anti-LH, deci care au în exclusivitate activitate FSH, determină la om creşterea foliculară, fără a induce însă secreţia de estrogeni şi/sau ovulaţia, în timp ce adsorbţia gonadotropinelor cu ser anti-FSH blochează creşterea foliculară. Nivelul plasmatic al estrogenilor creşte iniţial lent şi apoi tot mai rapid, atingînd valoarea maximă cu puţin înainte de ovulaţie. Această creştere a estrogenilor determină o scădere a FSH prin mecanisme de *feedback* negativ, în timp ce LH continuă să crească lent, datorită sumării efectelor de *feedback* pozitiv şi negativ al estrogenilor; se pare că mecanismele de *feedback* negativ ale estrogenilor sînt active la concentraţii mai mici pentru LH decît pentru FSH, ceea ce face să predomine efectele de *feedback* pozitiv. Creşterea rapidă, aproape exponenţială, a foliculului care va ajunge la ovulaţie, paralelă cu creşterea estrogenilor, este determinată de acţiunea locală pozitivă a estrogenilor asupra responsivităţii foliculare la gonadotropine. Creşterea foliculară începe în mai mulţi foliculi în fiecare ciclu, dar unul singur ajunge la maturitate, în timp ce ceilalţi devin atrezici; selecţia foliculului care va ajunge la maturitate este legată de rata mai rapidă de creştere a acestuia sub acţiunea gonadotropinelor şi/sau de debutul mai precoce, în foliculul respectiv a secreţiei de estrogeni, care-l face mai sensibil, prin mecanism local, la acţiunea gonadotropinelor. Deci în perioada de maturaţie foliculară, peste procesul de atrezie continuă a foliculilor cu diametrul sub 1 mm, care este independent de stadiul ciclului sau de nivelul gonadotropinelor ori al hormonilor sterolici, se suprapune un val de atrezie a foliculilor cu diametrul de 1—3 mm, care începuseră procesul de creştere, val care atinge valoarea maximă preovulator. Cauza probabilă a valului de atrezie preovulatorie este scăderea concentraţiei FSH, iar rolul său fiziologic este tot mai precis conturat ca element constitutiv al ţesutului glandular interstiţial şi al secreţiei ovariene de androgeni. Lloyd şi colab. (1969), dozînd androgenii în sîngele obţinut prin cateterismul venelor ovariene, au găsit o creştere relativ abruptă a androstendionului preovulator, cu scădere imediat postovulatorie, pentru ca apoi să atingă un al doilea vîrf în faza progestativă mijlocie; testosteronul şi DHEA din vena ovariană au un *pattern* asemănător, dar cu variaţii de amplitudine mai redusă. Aceste variaţii ale androgenilor, precum şi acţiunea directă a lor de inhibiţie a responsivităţii foliculare la gonadotropine, fac ca astăzi să li se atribuie un rol important în dinamica valului preovulator de atrezie foliculară ovariană (109, 117, 132).

Perioada ovulatorie este caracterizată prin creşterea abruptă a secreţiei de LH, care duce la maturarea terminală a foliculului, la ruptura foliculară şi ponta ovulară; nivelul crescut al LH persistă aproximativ 24 de ore, după care el se prăbuşeşte rapid la valorile anterioare vîrfului. Majoritatea autorilor sînt de acord astăzi că vîrful preovulator al LH este determinat de creşterea rapidă a nivelurilor estradiolului, care produce descărcarea de LH nu prin depăşirea unui nivel critic de stimulare a axului hipotalamo-hipofizar, ci prin însăşi panta rapidă a creşterii. Nu este precizat dacă mărimea descărcării hipotalamice de LRH este de tip „tot sau nimic“ sau este corelată cu valoarea absolută a estrogenilor în această perioadă (117). Mărimea vîrfului preovulator de LH este în funcţie de cantitatea de LH stocată în adenohipofiză (109). Există mai multe tipuri de argumente că estrogenii declanşează vîrful preovulator la LH: sub raport temporal, creşterea estrogenilor precedă creşterea LH, în timp ce creşterea progesteronului nu apare decît după declanşarea creșterii LH, atît în ciclurile spontane, cît și în cele induse prin tratament cu HMG sau clomid; administrarea de anticorpi specifici antiestradiol blochează ovulația prin blocarea vîrfului de LH, fără să acționeze direct la nivelul ovarului, deoarece ovulația a putut să fie restabilită prin administrarea de HCG în momentul cînd ar fi trebuit să se descarce vîrful de LH sau prin administrarea de stilbestrol, care nu este inhibat de anticorpii antiestradiol (109).

Simultan cu vîrful de LH se produce o creștere de mică importanță și tranzitorie a valorilor plasmatice ale FSH, determinată probabil de o suprapunere a mecanismelor centrale de eliberare — LRH are și acțiune redusă de eliberare a FSH în perioada ovulatorie (vezi p. 124) — și nu de scăderea estrogenilor, deoarece creșterea FSH are loc înainte ca estrogenii să înceapă să scadă. Preovulator există și o creștere a valorilor plasmatice ale 17α-hidroxiprogesteronului, sincronă cu vîrful de LH, considerată ca un indicator al procesului de maturizare a foliculului ovarian (116).

Factorii care determină revenirea rapidă la normal a valorilor LH plasmatic nu sînt precizați, dar sînt implicați probabil: îndepărtarea stimulului care a declanșat vîrful (scăderea estrogenilor), depleția adenohipofizei în LH, creșterea concentrației de progesteron (109).

Un vîrf de LH adecvat declanșează ovulația la 16—24 ore de la valoarea sa maximă cu condiția ca foliculul să fie matur. În procesul de ruptură un rol important revine scăderii rapide a vîrfului preovulator al estrogenilor, care are efect structural direct asupra foliculului, precum și nivelelor reduse de progesteron activ la nivel celular. În acest sens proprietățile mecanice ale foliculilor de Graaf ar constitui factorul de reglare a numărului de ovule eliberate sub acțiunea unui singur stimul hormonal ovulator, ovulația multiplă fiind limitată de cerințele hormonale pentru maturizarea terminală și ruptură (117, (132).

Formarea corpului progestativ prin luteinizarea celulelor foliculului care a suferit ovulația este declanșată la femeie de LH care are rol esențial, dar în plus intervine și eliminarea ovulului din interiorul foliculului, așa cum demonstrează experimentele de sucțiune a ovocitului din folicul. Corpul progestativ atinge maturitatea funcțională la 8—9 zile de la ovulație, după care începe regresia sa. Durata normală de viață și funcția normală a corpului progestativ sînt dependente, pe de o parte, de maturația completă a foliculului ovarian în cursul etapei preovulatorii și, pe de altă parte, de o secreție adecvată de LH în cursul etapei luteale. Primul factor reiese din studiile care au demonstrat că în ciclurile cu fază luteală scurtă nivelurile plasmatice zilnice de FSH sînt reduse comparativ cu ciclurile normale, inclusiv mărimea vîrfului mediociclic de FSH fiind redusă, ceea ce implică o maturare incompletă a foliculilor ovulatori (2), (116). Rolul luteotrofic al LH la femeie este cert demonstrat astăzi ca urmare a studiilor de declanșare a ovulației și menținere a activității corpului progestativ prin perfuzii cu LH la femei hipofizectomizate. Efectul luteotrofic al LH este limitat în timp, probabil prin scăderea sensibilității celulelor luteale la stimulul gonadotropinic, deoarece chiar administrarea unor doze mari de LH purificat nu reușește să prelungească faza progestativă peste 22 de zile. În cazul cînd se produce fecundația și implantația oului fecundat, acesta secretă încă din prima zi după implantație cantități de HCG care cresc rapid, împiedică involuția corpului progestativ și îl mențin activ prin transformare în corp gestativ (66). Semnalul apariției sarcinii este reprezentat, deci, de prezența HCG cu proprietăți biologice diferite de ale LH și în cantități care cresc rapid.

În absența sarcinii, la 7—8 zile de la ovulație secreția estro-progesteronică a corpului progestativ începe să diminue progresiv, ceea ce determină, pe de-o parte, încetarea activității sale la aproximativ 14 zile și apariția menstruației și, pe de altă parte, creșterea secreției adenohipofizare de gonadotropine cu începerea unui nou val de creștere foliculară, deci inițierea unui nou ciclu ovarian.

În timp ce la unele specii de animale (oaie) s-a demonstrat că luteoliza este determinată prin mecanism contracurent între vena uterină și artera ovariană, de către prostaglandina PGF2α, la om nu s-a stabilit pînă în prezent existența unui factor luteolitic cert: estrogenii și prostaglandinele nu au efect luteolitic; unii progestageni sintetici suprimă parțial activitatea luteală prin inhibiția LH endogen (stimulul luteotrofic), fără însă să altereze corpul progestativ; anticorpii anti-LH administrați în zilele 15—18 ale ciclului duc la o scădere a duratei acestuia cu 5—9 zile tot prin interferarea stimulului luteotrofic și nu prin luteoliză directă (66).

Bibliografie selectivă

1. ALBERTI K.G.M., CHRISTENSEN N.J., CHRISTENSEN S.E., HONSEN A.P., IVERSEN J., LUDBAEK K., SEYER-HANSEN K., DERSKOV H. — *Lancet*, 1974, *II*, 1 299—1 301.

2. ALESSANDRESCU D. (sub red.) — Biologia reproducerii umane, Ed. medicală, București, 1976.

3. AONO T., MINAGAWA J., KAWAMURA K. — *Folia endocr. jap.*, 1972, *48*, 8, 578—587; 552—553.

4. ARAȚEI H. — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1971, *22*, 2, 135—140.

5. ARIMURA A., KASTIN A.J., SCHALLY A.V. — În vol.: „Recent Progress in Obstetrics and Gynaecology“ (sub. red. Persianinov L.S., Chervakova T.V., Presl J.), Excerpta Medica — Amsterdam; Avicennum — Praga, 1974, p. 513—524.

6. BAKER T.G., WAI SUM O. — *Clin. Obstet. Gynaec.*, 1976, *3*, 1, 3—26.

7. BALL P., KNUPPEN E. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1974, *75*, suppl. 184, 32.

8. BARBERIA J.M., ABU-FADIL S., KLETZKY O.A., NAKAMURA R.M., MISHELL D.R. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1975, *121*, 8, 1 107—1 110.

9. BAULIEU E.E., ALBERGA A., JUNG I., LEBEAU M.C., MERCIER-BODARD C., MILGROM E., RAYNAUD J.P., RAYNAUD-JAMMET C., ROCHEFORT H., TRUONG H., ROBEL P. — *Recent Progr. Hormone Res.*, 1971, *27*, 351—420.

10. BAULIEU E.E. — *Triangle (Fr.)*, 1975, *14*, 2, 47—55.

11. BĂLĂCEANU C., NICOLAU ED. — Personalitatea umană — o interpretare cibernetică, Ed. Junimea, Iași, 1972.

12. BECKMAN D., BRAUER H. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1974, *75*, suppl. 184, 30.

13. BENEDEK-JASZMANN L.J., LEQUIN R.M., STERNTHAL V. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, 78, suppl. 193, 29.

14. BERGE B.S. TEN — *Int. J. Fertil*, 1973, *18*, 1, 57—63.

15. BILLIAR R.B., JASSANI M., LITTLE B. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1975, *121*, 7, 877—884.

16. BLOOM W., FAWCETT D.M. — A textbook of histology, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1975, p. 858—906.

17. BLÜM V. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 149—150.

18. BOLT H.M. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1974, *75*, suppl. 184, 33.

19. BONDY PH. K. — În vol: „Duncan's diseases of metabolism“, vol. II — „Endocrinology“ (sub. red. Bondy Ph. K., Rosenberg L.E), W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 1 105—1 180.

20. BOTELLA-LLUSIA J. — Endocrinology of woman, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1973.

21. BOWERS C.Y., CHANG J.K., FOLKERS K. — În vol: „Hypothalamic hypophysiotropic hormones“ (sub red. Gaul. C., Rosemberg Eugenia), Excerpta Medica, Amsterdam, 1973, p. 68—88.

22. BUTLER W.R., KREY L.C., LU K.H., ESPONOSA-CAMPOS J., WEISS G., KNOBIL E. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 155.

23. BUTT W.R., CLARKE P.B.B., ROBINSON W., RYLE M. — *Endocr. exp. (Bratisl.)*, 1973, *7*, 1, 37—42.

24. BUTT W.R., LYNCH S.S., ROBINSON W., WILLIAMS J., LONDON D.R. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1975, *68*, 2, 71—73.

25. CAMPBELL H.J. — În vol: „Biological basis of medicine" (sub red. Bittar E.E.), vol. II, Academic Press, New York, 1968, p. 47—100.

26. CAREY H.M., PINKERTON G.D. — *Med. J. Aust.*, 1972, 1, 512—515.

27. CATTANEO S., FORTI G., FIORELLI G., BARBIERI U., SERIO M. — *Clin. Endocr.*, 1975, *4*, 5, 505—512.

28. CIOLTEI ANCA — *Obstet. și Ginec.*, 1974, *22*, 4, 447—458.

29. COHEN P., MARGO, GALA R.R. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1975, *121*, 8, 1 103—1 106.

30. COUTINHO E.M. — În vol: „Proc. Sixth world congress of fertility and sterility" (sub red. Halbrecht I.), Israel Academy of Sciences and Humanities, Jerusalem, 1970, p. 182—188.

31. COTTS J.R.T. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1976, *3*, 1, 63—88.

32. CURRY D.L., BENNET L.L., LI C.H. — *Bliochem. biophys. Res. Commun.*, 1974, *58*, 885—889.

33. DAMIAN ELENA — *Rev. Roum. Méd.-Endocr.*, 1976, *14*, 3, 185—192.

34. DAUGHADAY W.H. — În vol: „Textbook of endocrinology" (sub red. Williams W.B.), ed. a V-a, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 31—79.

35. DJIAN R., MATTEI A., JAQUET P. — *J. Gynec. Obstet. Reprod.*, 1973, *2*, 2, 161—175.

36. DOLL R., VASSEY M.P. — *Brit. med. Bull.*, 1970, *26*, 1, 33.

37. EDWARDS C.R.W., BESSER G.M. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1974, *3*, 3, 475—505.

38. EGERT D., JONAT W., MASS H. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1974, *75*, suppl. 184, 86.

39. EL ETREBY M.F., GÜNZEL P. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1974, *76*, suppl. 189, 4.

40. EPSTEIN M.T., MCNEILLY A.S., MURRAY M.A.F., HOCKADAY T.D.R. — *Clin. Endocr.*, 1975, *4*, 5, 531—535.

41. FLÜCKIGER E. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 164—165.

42. FUERTA DE LA HABA A., PELEGRINA I., BANGDIWALA I.S., HERNANDEZ-CIBES I.I. — *J. Reprod. Med.*, 1973, *10*, 1, 3—10.

43. GANEA ELENA — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1973, *24*, 3, 247—250.

44. GANONG W.F. — Review of medical physiology, ed. a VII-a, Lange Medical Publ., Los Altos, 1975.

45. GANONG W.F. — *Life Sci.*, 1975, *15*, 1 401—1 414.

46. GAUTRAY J.P. — Reproduction humaine, Masson et Cie, Paris, 1968.

47. GEIGER W., WÜRTZ H. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl., 193, 126.

48. GITSCH E., SPONA J. — *Endocr. Exp. (Bratisl.)*, 1973, *7*, 1, 53—58.

49. GOLDENBERG R.L., REITER E.O., ROSS G.T. — *Fertil. and Steril.*, 1973, *24*, 2, 121—125.

50. GOLDZIEHER J.W. — În vol.: „The ovary" (sub red. Mack H.C.), Ed. Charles C. Thomas, Springfield, 1968, p. 106—129.

51. GREEN J.A., MAQUEO M. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1965, *92*, 946—957.

52. GREENHILL J.P. — The year book of obstetrics and gynecology 1974, Year Book Medical Publ. Inc., Chicago, 1974.

53. GUILLEMIN R. — În vol.: „Duncan's diseases of metabolism" (sub red. Bondy P.K., Rosenberg L.E.), ed. a VII-a, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 951—960.

54. HALL R., ANDERSON J., SMART G.A., BESSER M. — Fundamentals of clinical endocrinology, ed. a II-a, Pitman Medical, 1974.

55. HARPER H.A. — Review of physiological chemistry, ed. a XIV-a, Lange Medical Publ., Los Altos, 1973.

56. HARRIS G.W. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1971, *105*, 5, 659—669.

57. HELLMAN L.M., PRITCHARD J.A., WYNN R. — Williams obstetrics, ed. a XIV-a, Appleton-Century-Crofts, Baltimore, New York, 1971.

58. HETZEL W.D., LIPSETT M.B. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 17.

59. HOFFMAN K. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 16.

92. MILCU ȘT. M., STOICA T., COCULESCU M. — *Obstet. și Ginec.*, 1969, *17*, 5, 537—546; 6, 681—693.

93. MISHELL D.R. — În vol.: „The year book of obstetrics and gynecology 1974“ (sub red. Greenhill J.P.), Year Book Medical Publ., Chicago, p. 250—265.

94. MORNEX R., KRESSMANN J., JORDAN D. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1973, *23*, 11, 865—876.

95. MORRIS MCLEAN J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1973, *117*, 167—176.

96. MUELLER G.C. — În vol.: „The Ovary“ (sub red. Mack. H.C.), Ed. Charles C. Thomas, Springfield, 1968, p. 188—204.

97. NEY R.L. — În vol.: „Duncan's diseases of metabolism“ (sub red. Bondy Ph. K., Rosenberg L.E.), vol. II, ed. a VII-a, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 961—1 008.

98. NIALL H.D., HOGAN M.L., SAUER R., ROSENBLUM I.Y., GREENWOOD F.C. — *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1971, *68*, 866—869.

99. NOVY M.J., EDWARDS M.J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1967, *99*, 7, 1 025—1 045.

100. OLDS J. — *Physiol. Rev.*, 1962, *42*, 554.

101. ORLOFF J., BERLINER R.W., GEIGER S.R. — Renal physiology, American Physiological Society, Washington, 1973.

102. OVERBEEK K. — În vol.: „Modern progestational therapy“ (sub red. Fastner Z., Morton M.B.), Round Table Conference, Rotterdam, iunie, 1968, p. 7—14.

103. PAVEL S. — *J. clin. Endocr.*, 1970, *31*, 619.

104. PAVEL S. — *Endocrinology*, 1971, *81*, 613.

105. PETROV-MASLACOV M.A., KORKHOV V.V. — *Akush. i Ginek.*, 1974, *50*, 2, 34—40.

106. PIVA F., SCHIAFFINI O., MOTTA M., MARTINI L. — În vol.: „Hormones and brain function“ (sub red. Lissak K.), Akademiai Kiado, Budapesta, 1973, p. 231—236.

107. POLLOW K., LÜBBERT H. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 106.

108. RATHNAM P., SAXENA B.B. — *J. biol. Chem.*, 1970, *245*, 3 725—3 731.

109. RAYMOND L., VANDE WIELE R.L., BOGUMIL J., DYRENFURTH I., FERIN M., JEWELEWICZ R., WARREN M., REZKALLAH T., MIKHAIL G. — *Recent. Progr. Hormone. Res.*, 1970, *26*, 63—94.

110. REICHLIN S. — În vol.: „Textbook of endocrinology“ (sub red. Williams R.H.), ed. a V-a, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 774—831.

111. RIABOV S.I. — *Akush. i Ginek.*, 1974, *50*, 1, 18—24.

112. RJOSK H.K., WERDER K.V., STADLBAUER E. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 28.

113. ROBYN C. — În vol.: „Recent progress in obstetrics and gynaecology“ (sub red. Persianinov L.S., Chervakova T.V., Presl J.), Excerpta Medica — Amsterdam; Avicennum — Praga, 1974, p. 337—350.

114. ROBYN C., L'HERMITE M., DELVOYE P., PEREZ-LOPEZ F.R., MARTIN-COMIN J., CAUFRIEZ A., VEKEMANS M. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 156—157.

115. ROCABOY J.C., CORMIER M. — *Cah. Méd.*, 1971, *12*, 5, 315—331.

116. ROSS G.T., GARGILLE G.M., LIPSETT M.B., RAYFORT P.L., MARSHALL J.R., STROTT C.A., ROBARD D. — *Recent. Progr. Hormone Res.*, 1970, *26*, 1—62.

117. ROSS G.T., VANDE WIELE R.L. — În vol.: „Textbook of endocrinology“ (sub red. Williams R.H.), ed. a V-a, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 368—422.

118. RYAN K.J. — În vol.: „Advances in obstetrics and gynecology“ (sub red. Marcus S.L., Marcus C.C.), vol. I, Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1967, p. 340—353.

119. RYAN K.J., NAFTOLIN F., REDDY V., FLORES F., PETRO Z. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1972, *114*, 454—460.

120. RYAN J.R., NAI-SIANG J., HANLON SUE — *Recent Progr. Hormone Res.*, 1970, *26*, 105—137.

121. SANDOW J., HEPTNER W., VOGEL H.G. — În vol.: „Hypothalamic hypophysiotropic hormones“ (sub red. Gual C., Rosemberg Eugenia), Excerpta Medica — Amsterdam, 1973, p. 64—67.

122. SAXENA A. — *Endocr. Exp. (Bratisl.)*, 1973, *7*, 1, 69—74.

123. SCHADÉ J.P., VAN WILGENBURG H. — În vol.: „Hormones and brain function“ (sub red. Lissak K.), Akademiai Kiado, Budapesta, 1973, p. 375—378.

124. SCHALLY A.V., KASTIN A.J. — *Recherche*, 1976, *7*, 63, 36—45.

125. SCHMIDT-ELMENDORFF — În vol.: „Clinical application of human gonadotropin" (sub red. Bettendorf G., Insler V.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, p. 74—86.

126. SCHULZ K.D., GEIGER W., KÜNZIG J., LONSE K.H. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 27.

127. SEEGAR JONES GEORGEANNA, COLSTON WENTZ ANNE — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1976, *3*, 1, 43—62.

128. SHERMAN R.P., SMITH I.D. — *J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth.*, 1972, *79*, 7, 654—656.

129. SÎRBU P., CIOLTEI ANCA, MARINESCU DOINA, ŞTĂNESCU SMARANDA, DUMBRĂVEANU ARTEMIZA — *Obstet. şi Ginec.*, 1973, *21*, 5, 557—560.

130. SONG J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1970, *107*, 5, 717—729.

131. SPELLANCY W.N., BUHI W.C., BIRK S.A. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1972, *114*, 378—392.

132. SPEROFF L., VANDE WIELE R.L. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1971, *109*, 2, 234—247.

133. STAHLER E., SPÄTLING L., BETHGE H.D., DAUME E., BUCHHOLZ R. — *Arch. Gynäk.*, 1974, *217*, 1, 1—15.

134. STOICA T. — Sexologie normală şi patologică, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.

135. STURM G., STÄHLER E., DAUME E. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 104.

136. ŞERBAN AL. M.D. — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1970, *21*, 3, 203—214.

137. ŞERBAN AL. M.D. — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1971, *22*, 2, 99—112.

138. TALEISNIK S., CARRER H.F. — În vol.: „Hormones and brain function" (sub red. Lissak K.), Akademiai Kiado, Budapesta, 1973, p. 335—345.

139. TAŞCĂ C. — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1973, *24*, 3, 163—178.

140. TEODORESCU-EXARCU I., TEODORU G.C., ROTARU M. — Comunicare U.S.S.M., Secţia Obstetrică-Ginecologie, Bucureşti, 16.VI.1975.

141. THIJSSEN J.H.H., LOURENS J., DONKER G.H. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1974, *75*, suppl. 184, 31.

142. VOKAER R., VOKAER A. — *Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstet. franç.*, 1970, *22*, 1 *bis*, 155—210.

143. VOKAER R. — În vol.: „Recent progress in obstetrics and gynaecology" (sub red. Persianinov L.S., Chervakova T.V., Presl J.), Excerpta Medica — Amsterdam; Avicennum — Praga, 1974, p. 351—366.

144. WAGNER R.K., RÜFFERT W. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1974, *75*, suppl. 184, 84.

144 bis. WILDSCHUT I. — *Organorama*, 1973, *10*, 1, 3—8; 1973, *10*, 2, 3—8.

145. WURTMAN R.J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1969, *104*, 3, 320—326.

146. ZAGORSKAIA E.A. — *Akush. i Ginec.*, 1975, *51*, 10, 1—5.

147. ZAGORSKAIA E.A. — *Akush. i Ginec.*, 1975, *41*, 3, 32—38.

148. ZAHRADNIK H.P., MEYER A., WALTER B., SCHLEGEL A., BERCKWOLDT M. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 112.

149. ZANISI M., MOTTA M., MARTINI L. — În vol.: „Hypothalamic hypophysiotropic hormones" (sub red. Gual C., Rosemberg Eugenia), Excerpta Medica — Amsterdam, 1973, p. 24—32.

150. ZUSPAN F.P., RAO P. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, *118*, 5, 671—678.

Modificări morfo-funcţionale ciclice ale organelor genitale

Consecutiv variaţiilor ciclice ale concentraţiilor plasmatice ale sterolilor sexuali şi ale altor hormoni expuse în capitolul precedent, la femeia matură se produc, în condiţii fiziologice, importante modificări ciclice morfo-funcţionale la nivelul organelor genitale. Aceste modificări ciclice au o deosebită importanţă fiziologică, fiziopatologică şi diagnostică şi de aceea vor fi prezentate detaliat.

Ciclul tubar

Epiteliul tubar este alcătuit din două tipuri principale de celule — celulele ciliate şi celulele neciliate („secretorii") — considerate ca stări funcționale diferite ale unui singur tip celular (1). Termenul de celulă secretorie este inadecvat, deoarece singura caracteristică citologică secretorie este prezența în aceste celule, în preajma ovulației, a unor granule glicogenice; acestea se găsesc însă în special în celulele ciliate, ceea ce arată că celulele ciliate sînt în același timp și secretorii (3).

La femeie epiteliul oviductului suferă modificări ciclice asemănătoare celor endometriale, dar de amplitudine mai mică. Raportul numeric dintre celulele ciliate și cele neciliate este sub control endocrin: în faza proliferativă a ciclului, sub acțiunea estrogenilor, celulele se divid, cresc în înălțime, suferă un proces de ciliogeneză activă și prezintă aspecte citologice de secreție activă. Aceste modificări ating dezvoltarea maximă la mijlocul ciclului, pentru ca ulterior să înceapă să regreseze. În faza secretorie tardivă a ciclului se produce o dediferențiere marcată a celulelor, prin pierderea cililor sub acțiune progesteronică, astfel încît nu se mai pot distinge celulele deciliate de celule „secretorii"; dediferențierea este foarte mare în fimbrii și porțiunea superioară a ampulei și este mai redusă către istm, sugerînd o sensibilitate diferită a zonelor respective la estrogeni.

Frecvența mișcărilor ciliare, care sînt îndreptate către uter, este reglată tot de către hormonii ovarieni: estrogenii pregătesc suprafața ciliată necesară pentru transportul tubar al oului și determină o frecvență de aproximativ 1 500 de mișcări/min. în perioada ovulatorie, în timp ce progesteronul crește frecvența mișcărilor ciliare cu 20% la începutul fazei secretorii, pentru ca ulterior să inducă pierderea cililor.

Musculatura tubară este alcătuită din trei straturi de fibre care se întrepătrund: stratul subperitoneal, cu fibre predominant longitudinale, stratul central, numit și vascular, pentru că aici se găsesc vasele sanguine, și stratul intern, circular cu fibrele musculare dispuse spiralat. Cele trei straturi musculare au dezvoltare inegală în diferitele porțiuni ale trompei, stratul intern fiind mai slab dezvoltat în porțiunile ampulară și pavilionară, dar foarte bine reprezentat în porțiunea istmică, în special către joncțiunea tubo-uterină, unde, la unele specii de mamifere, împreună cu fibrele musculare uterine, se constituie un adevărat sfincter. Activitatea contractilă spontană a musculaturii tubare este modulată de hormonii sexuali: estrogenii au efect stimulator asupra frecvenței și amplitudinii contracțiilor, în timp ce progesteronul are rol inhibitor. Creșterea progresivă a estrogenilor în faza proliferativă a ciclului face ca activitatea motorie a trompei să fie maximă în perioada imediat postovulatorie, această activitate fiind de importanță majoră în captarea ovulului și transportul său prin oviduct.

La femeie capătul abdominal al oviductului (pavilionul) nu este în contact direct cu ovarul și de aceea captarea ovulară este un proces complex: fimbriile tubare turgescente, din cauza congestiei din perioada periovulatorie, deschid larg orificiul abdominal al oviductului și ajung în contact strîns cu suprafața ovarului prin contracții ale mezosalpinxului; în același timp, ovarul are mici mișcări pendulare de-a lungul axului său longitudinal, prin contracțiile ligamentului ovarian propriu, astfel că infundibulul fimbrial explorează repetat toată suprafața ovarului. Captarea ovulului înconjurat de coroana radiată se face datorită mișcărilor ciliare ale fimbriilor, chiar cînd distanţa dintre ovar şi capătul trompei este de 3 cm.

Transportul tubar al ovulului şi apoi al oului (fecundaţia are loc în porţiunea distală a oviductului) se face cu viteză inegală şi este determinat de factori multipli. Contracţiile tubare estrogendependente, mai slabe în ampulă, intense şi regulate în porţiunea istmică, apar la intervale de 7—15 sec., au o durată de 2—4 sec., cel puţin în primele două-trei zile după ovulaţie, apoi intensitatea şi frecvenţa lor scad, din cauza efectului inhibitor progesteronic. Aceste contracţii au numai în mică măsură rol de transport, realizînd mai ales amestecul conţinutului porţiunii ampulopavilionare a trompei, deoarece fiecare contracţie debutează la nivelul fibrelor circulare interne şi se termină la nivelul fibrelor longitudinale externe. Prin aceste mişcări tubare se asigură un contact mai sigur al ovarului cu spermatozoidul, facilitînd astfel fecundaţia. Oul întîrzie la nivelul joncţiunii ampulo-istmice un timp variabil, între 48—70 de ore, datorită faptului că mişcărilor ciliate, care tind să-l deplaseze spre uter, li se opune curentul de lichid secretat de mucoasa tubară, care circulă către capătul abdominal al trompei. Direcţia fluxului lichidian este determinată, pe de o parte, de creşterea relativă a ritmului de secreţie în regiunea istmică, comparativ cu cea ampulară, deşi există o scădere absolută a cantităţii secretate în a treia zi de la ovulaţie, comparativ cu prima zi, iar pe de altă parte, de lumenul redus al regiunii istmice, comparativ cu cel ampular, şi de ocluzia sfincterului funcţional tubo-uterin. Suprafaţa de secţiune mai mică a lumenului porţiunii istmice (0,20 mm^2), comparativ cu aceea a regiunii ampulare (0,95 mm^2), explică viteza de curgere mai mare din porţiunea istmică, deci opoziţia hidrodinamică la avansarea oului (16).

Transportul tubar al oului este foarte precis controlat hormonal de echilibrul dintre estrogeni şi progesteron prin reglarea mişcărilor ciliare, a contracţiei sfincterului tubo-uterin şi a secreţiei celulelor mucoasei tubare. Atît estrogenii cît şi progestagenii pot accelera sau pot decelera transportul tubar, în funcţie de specie, doză, momentul administrării, raport estrogeni/progestageni. Estrogenii în doză mare întîrzie transportul tubar al oului prin creşterea secreţiei istmice şi menţinerea închisă a sfincterului tubo-uterin, în timp ce în doze mici deschid sfincterul şi, ca urmare, ovulele ajung prematur în uter. Progestagenii reduc secreţia epiteliului regiunii istmice şi prin aceasta ovulele pătrund mai repede în uter.

Întîrzierea fiziologică a progresiunii tubare a oului la nivelul joncţiunii ampulo-istmice are importanţă majoră pentru pregătirea endometrului în vederea nidaţiei, ca şi pentru evitarea degenerării oului şi de aceea dereglarea acestui proces, foarte precis coordonat pentru fiecare specie, are consecinţe grave asupra fertilităţii; acelaşi mecanism explică şi modul de acţiune al unor metode de contracepţie hormonală (16).

În absenţa fecundaţiei, datorită prăbuşirii premenstruale a nivelurilor de estrogeni şi progesteron, mucoasa tubară suferă modificări regresive şi după unii autori uneori chiar s-ar descuama (14).

Ciclul uterin

În cursul ciclului sexual la femeia matură uterul prezintă variaţii reduse de formă, mărime, consistenţă şi mobilitate sub acţiunea cantităţilor sanguine variabile de steroli sexuali, în timp ce endometrul, miometrul şi canalul cervical suferă variaţii morfofuncţionale foarte importante.

Ciclul endometrial (ciclul menstrual). Acest ciclu este divizat în trei faze:

— faza proliferativă sau foliculară, care debutează la sfîrşitul sîngerării menstruale, este determinată de stimularea estrogenică şi se continuă şi în timpul celei de a doua faze;

— faza secretorie sau luteală începe după ovulaţie şi este determinată de stimularea estro-progestativă;

— faza menstruală, care urmează fazei precedente, este determinată de prăbuşirea rapidă a nivelurilor sanguine de estrogeni şi progestageni.

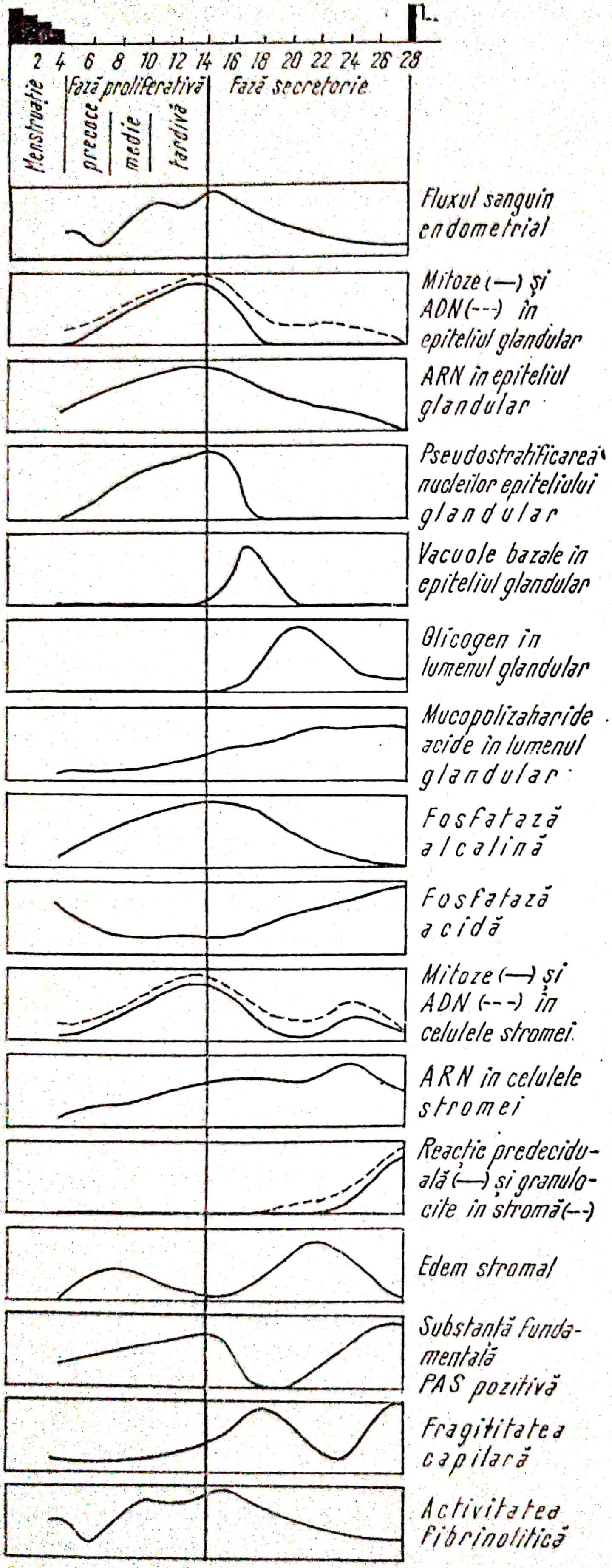
În cursul acestor faze survin modificări mari în fiecare din elementele endometriale (vase, stromă, epiteliu de acoperire şi glandular), ceea ce permite ca pe produsele de biopsie să se poată preciza cu multă acurateţe, pe baza unor criterii precise, în ce stadiu se află endometrul respectiv, comparativ cu modificările dintr-un endometru normal cu ciclu de 28 de zile (Fig. 20).

Modificările morfofuncţionale care se produc în endometru în fazele proliferativă şi secretorie ale ciclului endometrial vor fi prezentate separat pentru fiecare din elementele constitutive (vase, stromă, glande, epiteliu de acoperire), în timp ce modificările din faza menstruală vor fi analizate împreună, pentru a apărea mai clar determinismul iniţierii şi menţinerii sîngerării menstruale.

Endometrul este alcătuit dintr-un epiteliu de suprafaţă care se invaginează în numeroasele glande tubulare ce pătrund în stromă. Sub raport histofiziologic, endometrul este împărţit într-un strat funcţional superficial, care se descuamează şi este eliminat la fiecare patru săptămîni prin menstruaţie, şi un strat bazal, care cuprinde partea profundă a stromei şi porţiunile fundice ale glandelor şi care nu este eliminat în timpul menstruaţiei. În a doua jumătate a ciclului menstrual, stratul funcţional se diferenţiază într-o zonă compactă superficială şi o zonă spongioasă învecinată cu stratul bazal.

Vascularizaţia endometrului provine din arterele radiale care se ramifică din arterele arcuate, desprinse din ramurile principale ale arterelor uterine (şi ovariene) şi au o structură musculo-elastică bine reprezentată. Fiecare arteră radială, după pătrunderea din miometru în endometru, dă o ramură colaterală — artera bazală — şi se continuă cu artera spiralată. Arterele bazale, aproape complet lipsite de ţesut elastic, avînd o musculatură abundentă, hrănesc stratul bazal al endometrului şi nu sînt afectate de stimulii hormonali. Arterele spiralate, de asemenea lipsite de ţesut elastic la om (la maimuţă au structură musculo-elastică pînă la jumătatea stratului funcţional al endometrului), hrănesc stratul funcţional al endometrului, în cadrul unei vascularizaţii de tip terminal şi sînt foarte sensibile la stimulii hormonali, suferind variaţii mari de lungime şi calibru în cursul ciclului menstrual. Ele se contractă ritmic şi alternativ la nivelul joncţiunii mioendometriale, prin mecanism autonom hormonodependent, asigurînd irigaţia întregii suprafeţe endometriale.

La începutul fazei de creştere a endometrului, arterele spiralate sînt scurte, au un traiect drept şi sînt legate cu plexurile capilare periglandulare şi subepiteliale printr-un număr redus de precapilare. Pe parcursul fazei proliferative, sub stimul estrogenic, arterele spiralate cresc progresiv, mai



mult şi mai repede comparativ cu grosimea endometrului, raportul dintre înălţimea endometrului şi lungimea arteriolelor spiralate ajungînd la 1/15 în faza proliferativă tardivă. Aceasta impune o spiralizare arteriolară tot mai accentuată, care continuă şi în faza secretorie a ciclului, sub acţiunea stimulului combinat estro-progestativ, astfel că porţiunea distală a arteriolelor spiralate ajunge pînă la baza plexurilor capilare subepiteliale. Simultan se dezvoltă ramuri mici colaterale, neanastomotice, la intervale neregulate, pe traiectul vertical al respectivelor arteriole, precum şi anastomoze arteriolo-venulare cu dispozitive sfincteriene bine dezvoltate, iar ţesutul conjunctiv stromal se organizează în jurul arteriolelor în coloanele Streeter.

Capilarele din stratul funcţional al endometrului răspund de asemenea la stimulii hormonali, modificîndu-şi în cursul ciclului aspectul de la o reţea fină cu dispoziţie periglandulară şi subepitelială la începutul fazei proliferative, pînă la plexuri de capilare neregulat dilatate, cu aspect sinusoid în faza secretorie tardivă. Fragilitatea capilară variază în cursul ciclului invers cu nivelul estrogenilor, fiind

Fig. 20 — Principalele modificări endometriale în cursul ciclului menstrual (modificată după Noyes, Hertig şi Rock).

scăzută în faza proliferativă, crescînd postovulator, reducîndu-se accentuat în faza secretorie mijlocie şi, în sfîrşit, crescînd mult pre- şi intramenstrual, concordant cu valorile minime ale estrogenilor.

Drenajul endometrului se face printr-o reţea de vene lungi, paralele cu tubii glandulari, unite între ele prin anastomoze scurte. Pe parcursul ciclului această reţea se dezvoltă mult, creşte cantitatea de sînge pe care o conţine, pereţii venelor devin tot mai subţiri, iar la locul de joncţiune a anastomozelor veno-venoase mult dilatate se formează, în faza secretorie tardivă, adevărate lacuri venoase profunde, care suferă modificări dimensionale frecvente şi rapide şi au rolul de rezervoare pentru tamponarea modificărilor de flux şi presiune sanguină în endometru. Prin unirea acestor vene se formează efluenţii venoşi principali, care la om se varsă în special în venele uterine şi, în mai mică măsură, în cele ovariene (22).

Fluxul sanguin endometrial creşte progresiv în faza proliferativă a ciclului pînă la valori maxime coincidente cu ovulaţia, pentru ca apoi să înceapă să scadă lent în tot cursul fazei secretorii, în timp ce volumul sanguin din endometru continuă să crească, ceea ce are ca rezultat creşterea progresivă a presiunii sanguine din reţeaua vasculară endometrială în faza secretorie tardivă (23).

Stroma endometrială este formată din ţesut conjunctiv mezenchimal, în structura căruia intră celule, fibre şi substanţă fundamentală, fiecare din aceste elemente prezentînd variaţii ample şi caracteristice în cursul ciclului endometrial. În faza proliferativă precoce *celulele stromale* au aspect neregulat, stelat, cu prelungiri fine în contact cu prelungirile altor celule şi cu reţeaua de fibre reticulinice din substanţa fundamentală. Nucleii, iniţial intens cromatici şi fără nucleoli, îşi diminuează densitatea către sfîrşitul fazei proliferative şi apar nucleolii, deşi sinteza de ADN continuă să crească pînă tîrziu în faza secretorie (după ziua a 23-a a ciclului). Citoplasma este iniţial limitată la o margine perinucleară, pentru ca în cursul fazei proliferative să devină mai abundentă prin acumularea de cantităţi progresiv crescînde de ARN, paralel cu dezvoltarea reticulului endoplasmic, iar în faza secretorie să apară numeroase mitocondrii, reticulul endoplasmic abundent, aparat Golgi, vacuole şi granule secretorii dispuse uneori în microvili, ceea ce indică o intensă activitate secretorie sub influenţă estrogenică. În a doua jumătate a fazei secretorii, celulele stromale din zona compactă îşi diminuează activitatea mitotică şi se diferenţiază în proporţie egală în două direcţii: către celulele predeciduale şi către granulocitele miometriale. *Celulele predeciduale* au dimensiuni ceva mai mari, nuclei cu aspect granular şi citoplasmă palidă, din cauza acumulării de glicogen, glicoproteine şi lipide birefringente. Pseudodecidualizarea debutează perivascular difuz, probabil sub acţiunea creşterii secundare a estrogenilor la mijlocul fazei secretorii, şi trebuie diferenţiată de decidualizare, al cărei stimul fiziologic este implantarea blastocistului în mucoasa uterină şi care debutează la locul de implantare (a se vedea „Implantaţia“). *Granulocitele endometriale* sînt celule mici, rotunjite, cu nuclei de formă neregulată, cu conţinut bogat în ADN, cu citoplasmă care conţine un reticul endoplasmic neted abundent şi numeroase granule care se dezvoltă probabil din sacii preformaţi ai reticulului endoplasmic sau ai complexului Golgi. Granulele conţin relaxină — hormon cu structură polipeptidică secretat la om şi maimuţă probabil în cea mai mare parte de granulocitele stromei endometriale — care pare să aibă un rol esenţial în dilatarea activă a capilarelor endometriale şi în inducerea disoluţiei fibrelor reticulinice din stromă, efecte locale importante în declanşarea sîngerării menstruale. Granulele granulocitelor stromei endometriale sînt strîns legate de lizozomi, care au activităţi esterazice, acidfosfatazice, proteinazice, aminopeptidazice, triptazice şi fibrinolizochinazice intense în faza secretorie tardivă a ciclului şi asigură eliberarea relaxinei la scăderea premenstruală a cantităţii de progesteron, scădere care are efect permeabilizant asupra membranelor lizozomale (6).

Limfocitele stromale, care la 20—50% din cazuri sînt organizate în foliculi limfoizi, trebuie considerate ca făcînd parte din mecanismul local de apărare, ele persistînd în tot cursul ciclului şi pe întreaga perioadă de reproducere (pubertate-menopauză). În aceeaşi categorie funcţională intră şi *histiocitele* din endometru, al căror număr creşte progresiv cu grosimea endometrului (în cursul fiecărui ciclu). Aceste celule provin fie din ţesutul conjunctiv perivascular, fie din monocitele sanguine şi pot evolua către citofage, siderofage, mucofage, lipofage etc. *Mastocitele* din endometru provin cu mare probabilitate din cele sanguine, predominanţa lor în una sau alta din fazele ciclului este discutată şi ar avea un rol în menţinerea sîngerării menstruale prin descărcare de heparină (23). În stroma endometrială se mai găsesc tranzitoriu, imediat postmenstrual, leucocite neutrofile şi celule limfoide cu rol în procesele reparatorii (22).

Fibrele stratului funcţional al stromei endometriale formează o reţea de reticulină care prezintă modificări în cursul ciclului. În primele patru zile ale fazei proliferative, fibrilogeneza are loc intracelular, pentru ca ulterior maturarea fibrelor, care constă în creşterea progresivă a densităţii şi grosimii lor, să se termine extracelular. La începutul fazei secretorii apare o lărgire tranzitorie a reţelei fibrilare, datorită edemului stromal. În faza secretorie tardivă reţeaua densă de fibre înconjură celulele predeciduale şi glandele, pentru ca premenstrual, sub acţiunea relaxinei eliberată de granulocite, fibrele să sufere un proces de dezintegrare, iniţial perigranulocitar, apoi extins la toată compacta (6).

Substanţa fundamentală a stromei endometriale suferă de asemenea modificări ample în cursul ciclului menstrual. Inbibiţia cu apă creşte progresiv în faza secretorie, fiind determinată pe de o parte de creşterea fluxului sanguin şi, pe de alta, de creşterea, sub stimul estrogenic, a activităţii fosfatazei alcaline în pereţii capilari, cu rol permeabilizant. Activitatea fosfatazei alcaline este maximă în faza proliferativă tardivă a ciclului, cînd există şi o scădere tranzitorie a edemului stromal. În primele etape ale fazei proliferative substanţa fundamentală conţine mucopolizaharide acide şi neutre cu greutate moleculară mare, iar în faza proliferativă tardivă scade greutatea moleculară a respectivelor mucopolizaharide. La începutul fazei secretorii cantitatea de mucopolizaharide scade, aparent din cauza acumulării de apă, pentru ca în ultima săptămînă, în cazul cînd nu s-a produs implantarea unui blastocist, să reînceapă să crească în compactă şi în jurul arteriolelor spiralate (6).

Glandele endometriale cresc ca număr şi lungime pornind de la fundurile glandulare aflate în stratul bazal, care nu se descuamează în timpul menstruaţiei şi care servesc ca locuri de iniţiere a procesului de reepitelizare. În faza proliferativă, epiteliul glandular suferă numeroase mitoze, iar lumenul glandular este subţire şi conţine în interiorul său mici fragmente de celule descuamate, ARN, proteine şi mucopolizaharide acide. La sfîrşitul fazei proliferative, traiectul glandelor începe să devină sinuos, mai ales prin discreta reducere a edemului stromal. În faza secretorie, glandele continuă să crească, devenind foarte sinuoase şi saculate, la mijlocul fazei secretorii avînd lumenul neregulat, plin cu granule de secreţie bogată în glicogen, maximă între zilele 16—20 ale ciclului, mucopolizaharide acide şi neutre, lipide neutre, fosfolipide şi enzime. În faza secretorie tardivă, granulele de secreţie din lumenul glandular suferă un proces de degenerescenţă, secreţia devenind iniţial amorfă şi apoi omogenă şi cu β-metacromazie rezistentă la alcool şi ribonuclează, după care glicogenul dispare.

Celulele epiteliului glandular prezintă în cursul ciclului menstrual modificări profunde, care evoluează fazic.

În faza proliferativă precoce domină procesele reparatorii, ceea ce face ca celula să aibă un conţinut crescînd de ADN nuclear în nucleul dispus bazal, cu maximum între zilele 10—16 ale ciclului. Au loc numeroase procese de mitoză, cu un maxim în faza proliferativă tardivă. Nucleolii sînt bogaţi în ARN, au aspect compact în faza proliferativă precoce, dar către sfîrşitul fazei proliferative cresc în dimensiuni pînă la 2,8 μ şi densitatea lor scade, pentru ca în faza secretorie să conţină un sistem canalicular de transport rapid către citoplasmă al ARN, sistem care pare dependent de progesteron. Celula este imatură pentru secreţie în faza proliferativă precoce: microvilozităţi mici şi puţine la polul luminal, reticul endoplasmic slab dezvoltat, aparat Golgi redus, microtubuli rari şi neorganizaţi, corpi granulari cu pleiomorfism marcat, numeroase depozite lipidice.

În faza proliferativă tardivă, procesele dominante în celulele epiteliului glandular sînt cele de diviziune, proliferare şi diferenţiere: nucleu ovoid cu contur mai puţin precis, cu topografie variabilă în celulă şi cu aspecte de mitoză, apariţia unor invaginări ale membranelor laterale ale celulei, dezvoltarea reticulului endoplasmic rugos, a cristelor mitocondriale, a microtubulilor, abundenţa ribozomilor liberi, care explică creşterea ARN citoplasmatic, apariţia de depozite izolate de glicogen în porţiunea bazală şi scăderea depozitelor lipidice.

În faza secretorie incipientă, celulele epiteliului glandular se află într-un stadiu avansat de diferenţiere pentru sinteză (proteică, glicogenică etc.) şi pentru funcţiile de transport: microvilozităţile de la polul luminal au aspect de măciucă şi în interiorul lor, sau în apropiere, se găsesc granule şi vezicule cu produse de secreţie, reticulul endoplasmic este foarte bine reprezentat şi în el, ca şi în membrana nucleară, glucoză-6-fosfataza are activitate maximă în zilele 13—17; aparatul Golgi se află în curs de dezvoltare şi de evoluţie către porţiunea distală a celulei, sînt prezenţi lizozomi giganţi, microtubuli organizaţi în mănunchiuri în citoplasma bazală, frecvente depozite de glicogen şi ribozomi liberi; nucleul ovoid sau alungit are poziţie variabilă, care dă aspect de pseudostratificare. În ziua a 16-a, β-glucuronidaza atinge în glandele endometriale activitatea maximă din cursul ciclului.

În faza secretorie mijlocie (ziua a 22-a), celulele glandelor endometriale sînt complet diferenţiate, lipsesc mitozele, deci proliferarea este terminată, iar secreţia apocrină este maximă, microvilozităţile de la polul luminal sînt pseudoramificate, cu vezicule şi granule ce irup în lumenul glandelor prin marginea celulară zdrenţuită, membranele laterale au invaginări multiple, predominant în zonele nucleară şi bazală, reticulul endoplasmic rugos este dilatat şi conţine material fibrilar, aparatul Golgi are dezvoltarea maximă şi vacuolizare marcată, corpii granulaţi sînt omogeni sau cu halou, microtubulii abundă în citoplasma apicală și sînt organizați, depozitele de glicogen sînt distribuite atît în citoplasma bazală cît și în cea apicală, numărul ribozomilor liberi este în scădere; nucleul este ovoid sau alungit, cu topografie bazală. În această perioadă, în glandele endometriale se înregistrează activitatea maximă a 17- și 3β-hidroxisteroiddehidrogenazelor, cu rol în catabolismul estrogenilor.

În faza secretorie tardivă, celulele glandelor endometriale își încep procesul de regresiune a funcțiilor secretorii și creșterea funcțiilor digestive: microvilozitățile de la polul luminal devin pleiomorfe, cu scăderea granulelor secretorii din interiorul sau din preajma lor (după ziua a 22-a), reticulul endoplasmic și aparatul Golgi involuează (după ziua a 23-a), lizozomii giganți dispar, sistemul microtubulilor se dispersează în toată citoplasma, sub formă de fragmente scurte și groase, iar depozitele lipidice sînt în creștere (4, 11, 23).

Uneori printre celulele epiteliului glandular apar și *celule ciliate*, al căror număr variază în funcție de localizare (mai frecvente în coarnele uterine și către endocervix) și de starea funcțională (frecvente în faza proliferativă și mai ales în hiperplazia glandulochistică și practic absente în endometrul atrofic), ele necesitînd stimulul estrogenic pentru a atinge dezvoltarea completă. Aceste celule sînt fixate pe membrana bazală, au un nucleu cu dispoziție mai înaltă, comparativ cu celulele glandulare din jur, o citoplasmă mai clară și în porțiunea bazală se dezvoltă vezicula ciliară, care migrează către porțiunea apicală, unde cilii sînt ejectați în lumenul glandei prin mecanisme apocrine. Fiecare celulă are 11 cili, a căror ultrastructură prezintă variații largi. Funcția celulelor ciliate nu este precizată, probabil au un rol în deplasarea secrețiilor din lumenul glandelor.

În sfîrșit, printre celulele epiteliului glandular se mai pot găsi și celule clare neciliate, care reprezintă celule glandulare la începutul profazei sau în curs de degenerare prin cariorexis, sau care pot fi limfocite sau polimorfonucleare în curs de trecere către lumenul glandular (6).

Epiteliul endometrial de acoperire este foarte asemănător în faza proliferativă cu epiteliul glandular, deosebindu-se de acesta printr-un conținut mai bogat în celulele ciliate. La începutul fazei secretorii, acumulările apicale de mucopolizaharide acide sînt mai reduse decît în epiteliul glandular, în timp ce depozitele de glicogen apar mai precoce și sînt mai persistente, conținutul în fosfatide este mai mare, iar ARN citoplasmatic și nucleolar se menține crescut uniform în tot cursul ciclului, ceea ce indică sinteza proteică permanentă. În faza secretorie mijlocie, cilii degenerează, microvilozitățile se reduc ca număr și dimensiuni, fenomene care, alături de eliberarea tranzitorie de relaxină, ce „afînează" stroma, au rol facilitant în procesul implantării (a se vedea „Implantația") (6).

Menstruația este o hemoragie periodică însoțită de descuamarea mucoasei uterine care apare la femeie și la primatele superioare, ceea ce arată că nu este esențială pentru reproducere; regresiunea endometrului după ce acesta a atins dezvoltarea maximă, optimă pentru nidație, se poate face pe mai multe căi, menstruația fiind numai una dintre ele. Uneori nici la femeie nu se produce descuamarea menstruală a endometrului *(silent menstruation)*. La femeie, menstruația capătă o importanță deosebită, mai ales prin coloratura asociată, puternic înrădăcinată datorită unor factori psihologici, sociali, culturali etc.

Sîngerarea menstruală are loc la aproximativ patru săptămîni interval pentru specia umană, cu variaţii fiziologice între 25 şi 35 de zile şi cu o durată medie de 3—5 zile. Deşi există variaţii mari în privinţa lungimii ciclului şi a sîngerării menstruale, fiecare femeie normală tinde să aibă propriul său ritm foarte constant, care prezintă modificări doar la începutul vieţii sexuale şi cu ocazia naşterilor. În definiţia menstruaţiei, majoritatea autorilor nu includ necesitatea ca stratul endometrial care se descuamează să fie în stadiu secretor, deoarece în mod fiziologic există cicluri menstruale anovulatorii, cu sau fără luteinizarea foliculului matur (anovulomenoree). Aceste cicluri anovulatorii sînt mai frecvente către extremităţile vieţii genitale —la pubertate şi în premenopauză— dar ele pot apărea în tot cursul perioadei fertile, cu o incidenţă apreciată de diverşi autori între 0,0 şi 48,7%, în medie 26,4% (2). Discrepanţele între incidenţele ciclurilor anovulatorii comunicate de diverşi autori se datoresc mai multor factori, printre care: apariţia lor fiziologică în anumite perioade de vîrstă, alternanţa ciclurilor anovulatorii cu cicluri ovulatorii la femeile normale („cicluri oligoovulatorii“), insuficienţa metodelor actuale de explorare paraclinică a ovulaţiei, cunoscut fiind că singura probă certă că a avut loc ovulaţia este sarcina (24).

În determinismul sîngerării menstruale trebuie făcută distincţia între factorii declanşatori şi factorii care menţin sîngerarea. Factorii declanşatori sînt mobilizaţi de scăderea bruscă a nivelului sanguin al estrogenilor, sub un anumit „prag menstrual“, fapt demonstrat prin apariţia sîngerărilor endometriale cînd se întrerupe brusc un tratament estrogenic la femei castrate sau în postmenopauză. Progesteronul nu poate să oprească sîngerarea declanşată de scăderea rapidă şi amplă a estrogenilor, ci numai să o întîrzie. Scăderea rapidă a nivelului estrogenilor sub pragul critic determină pierdere de apă din stroma endometrială şi, consecutiv, scăderea înălţimii stratului funcţional cu 20—40%, ceea ce duce la o accentuare rapidă a spiralizării arteriolelor spiralate, degenerare hialină a fibrelor elastice din media acestor arteriole şi constricţia fibrelor musculare netede arteriolare. Este încă în discuţie dacă *primum movens* este pierderea de apă din stromă sau constricţia arteriolară activă, deşi astăzi balanţa înclină către prima teorie; dar, indiferent de teoria admisă, scăderea rapidă a vascularizaţiei stratului funcţional produce ischemie, cu afectarea metabolismului celular, dar cu menţinerea circulaţiei normale prin arteriolele bazale. Scăderea rapidă a nivelurilor progesteronului produce prin urmare permeabilizarea membranelor lizozomale ale granulocitelor endometriale, activarea enzimelor fibrinolitice şi eliberarea de relaxină, care disociază fibrele reticulinice ale stromei. După un număr variabil de ore, constricţia arteriolară cedează, pentru un scurt interval de timp şi alternativ în diferitele arteriole, probabil sub influenţa acumulării locale de produşi de catabolism cu acţiune vasodilatatoare (CO_2, acid lactic, histamină etc.), ceea ce are ca rezultat producerea de rupturi vasculare şi acumularea de sînge în stromă. Acest proces completează disocierea endometrului la nivelul zonei spongioase sau la joncţiunea dintre spongioasă şi bazală, în funcţie de factori individuali de variaţie. Prin disocierea porţiunii superficiale a endometrului rămîn deschise la suprafaţă fundurile glandulare, arteriole şi venule care se dilată şi se contractă ritmic, pierzînd sînge provenit din circulaţia bazală intactă.

Mecanismele care menţin sîngerarea menstruală explică persistenţa ei relativ lungă, în ciuda faptului că sînt implicate numai vase de calibru mic. Hemostaza debutează prin formarea

„dopului" trombocitar și este urmată de formarea cheagului de fibrină. La nivelul endometrului s-a pus în evidență, în timpul ciclului menstrual, o creștere progresivă a activității fibrinolitice în stratul superficial, care atinge un maximum în perioada menstruală. Această activare a fibrinolizei a fost explicată prin eliberarea activatorilor plasminogenului din lizozomii granulocitelor endometriale, sub influența factorilor agresori celulari prezenți în endometru ca urmare a ischemiei (hipoxie, acidoză, scăderea ATP, sistemul chininic). Activarea cvasisimultană a proceselor de coagulare și de fibrinoliză arată că în timpul menstruației, la nivelul endometrului are loc o coagulopatie de consum localizată, care explică incoagulabilitatea sîngelui menstrual. După eliminarea stratului funcțional, fibrinolitic activ al endometrului, se produce o hemostază tipică, deoarece stratul bazal este fibrinolitic inactiv.

Regenerarea endometrului începe înainte de terminarea scurgerii vaginale de sînge menstrual, prin reepitelizarea rapidă a suprafeței denudate, pornind de la porțiunile fundice ale glandelor neeliminate, refacerea vascularizației superficiale și acumularea de substanță fundamentală în stromă. Procesul de reepitelizare se termină în una-două zile, cu mici variații individuale (1, 6, 23).

Cantitatea de sînge pierdută în timpul menstruației variază între 5—100 ml, cu o medie de 25—35 ml. De obicei, sîngele este fluid, dar în 50% din cazuri prezintă mici cheaguri din cauza unui defect de fibrinoliză la nivelul endometrului. Sîngele menstrual este un amestec de sînge arterial și venos, cu predominanța primului (75%), conținînd hematii normale, hemolizate, uneori aglutinate, leucocite, celule epiteliale și stromale, parțial dezintegrate sau autolizate sub acțiunea enzimelor proteolitice, secreții ale glandelor cervicale și vulvare care-i dau mirosul caracteristic, alături de produșii de degradare sub acțiunea florei vaginale. Greutatea specifică este ceva mai mică decît a sîngelui venos (1,040 comparativ cu 1,055), cu variații între 1,033—1,048, pH-ul este mai scăzut decît al sîngelui circulant (6,9—7,2) iar punctul crioscopic este de —0,51°C comparativ cu — 0,56°C pentru sîngele venos, ca urmare a unei concentrații mai scăzute în substanțe osmotic active. Comparativ cu sîngele venos, în sîngele menstrual se află în concentrații mai mari următorii constituenți: potasiul, fosforul organic esterificat, calciul, fierul, azotul rezidual (în special aminoacizi), acizii grași, glicogenul, ca rezultat al lizei celulelor endometriale, al secrețiilor cervicale, vaginale și vulvare și al acțiunii florei vaginale asupra sîngelui menstrual.

Ciclul miometrial. În cursul ciclului sexual al femeii mature, miometrul suferă modificări de amploare mai redusă decît endometrul, caracterizate prin discretă hipertrofie și chiar hiperplazie a fibrelor musculare și prin acumulare crescută de apă în substanța fundamentală a țesutului conjunctiv miometrial, sub influența creșterii progresive a estrogenilor în faza proliferativă. În celulelele musculare, sub influență estrogenică crește sinteza de proteine contractile și de ATP, ceea ce determină creșterea tensiunii izometrice de contracție (7). Caracteristicile funcționale ale miometrului se modifică de asemenea, deoarece estrogenii și progesteronul modifică nivelul potențialului de membrană prin afectarea metabolismului miometrial și a pompei membranare cuplate de sodiu și potasiu. În faza proliferativă, sub acțiunea estrogenilor, crește sensibilitatea fibrelor musculare netede la ocitocină și la alți mediatori chimici (acetilcolină și noradrenalină etc.), precum și conductibilitatea și contractilitatea lor, ceea ce determină o hipermotilitate spontană, miogenă, a uterului cu un maxim în preajma ovulației. În faza secretorie, sub acțiunea progesteronului care scade potențialul de repaus, se produce diminuarea frecvenței și amplitudinii contracțiilor uterine spontane, precum și a conductibilității. Concomitent cu modificările funcționale ale celulelor musculare uterine se produc și modificări ale fluxului sanguin miometrial. Prin metoda *clearance*-ului hidrogenului s-a demonstrat că la femeia matură fluxul sanguin miometrial este de aproximativ 105,5±8,36 ml/min/100 g; responsivitatea vasculară la administrarea de ocitocină nu este alterată în faza secretorie, fluxul reducîndu-se la 2 min. după administrare cu 33,1±7,62%, comparativ cu o reducere de 18,9±5,08% în faza proliferativă (15). Sensibilitatea fibrei uterine la mediatorii chimici variază de asemenea în cursul ciclului, datorită modificărilor hormonalinduse ale receptorilor membranei: concentrațiile reduse de progesteron (faza proliferativă) fac ca, sub acțiunea predominantă a estrogenilor, receptorii α-adrenergici, serotoninergici și histaminergici să fie mai sensibili și consecutiv să fie stimulată funcția motorie a uterului; creșterea concentrațiilor de progesteron (faza secretorie) determină o activare a receptorilor α-adrenergici, cu reducerea funcțiilor motorii ale uterului (20).

În faza menstruală, uterul prezintă contracții mai ample și mai rare, care intervin în eliminarea sîngelui menstrual. Aceste contracții, în cazul obstruării orificiului cervical intern cu mici cheaguri, ar explica dismenoreea de la unele paciente cu tulburări ale fibrinolizei endometriale. Printre factorii declanșatori ai contracțiilor uterine din timpul menstruației se atribuie astăzi un rol major prostaglandinei $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), care se eliberează din endometru, atît în sîngele menstrual, cît și în circulația generală, unde prezența ei ar putea explica colicile gastrointestinale coincidente cu menstruația (5, 18).

Ciclul cervical. Colul uterin prezintă în cursul ciclului sexual la femeia matură modificări importante ale activității celulelor epiteliului endocervical și exocervical și ale activității musculare, care îi conferă un rol deosebit în variațiile fertilității, cu maximul periovulator; modificările ciclice ale epiteliului exocervical vor fi discutate în cadrul „Ciclului vaginal“, cu care sînt identice.

Mucoasa endocervicală este alcătuită din celule secretorii și celule ciliate dispuse într-un sistem intricat de creste separate de cripte, care, prin grupare, dau impresia falsă de glande. Criptele, alcătuind cca 100 de unități secretorii pseudoglandulare, pot avea direcții longitudinale, transversale sau oblice, sau pot să se ramifice spre profunzime, fără însă să se încrucișeze între ele (19). Epiteliul secretor diferă de cel endometrial prin faptul că nu suferă variații ciclice, în fiecare moment al ciclului menstrual apărînd celule în stadii diferite ale procesului secretor. S-au descris totuși unele variații temporale: majoritatea celulelor epiteliale în faza secretorie precoce prezintă vacuolizare bazală, în timp ce în faza secretorie tardivă criptele pseudoglandulare sînt destinse de cantitățile mari de mucus aderent, iar citoplasma epiteliului secretor prezintă histochimic activitatea secretorie maximă în a doua săptămînă a ciclului. În structura epiteliului endocervical mai sînt prezente și celule ciliate, la specia umană în proporție de 5% față de totalul celulelor epiteliale. Direcția de mișcare a cililor acestor celule este către vagin, avînd probabil rol în dirijarea fluxului de mucus. Activitatea cililor epiteliului endocervical este mai puțin sensibilă la estrogeni, comparativ cu aceea a cililor mucoasei tubare.

Secreţia de mucus a epiteliului endocervical este un proces continuu, dar cu variaţii ciclice mari, atît sub aspect cantitativ, cît şi calitativ. Cantitativ mucusul cervical variază de la 20—60 mg/zi în faza pre — sau postmenstruală imediată, la 700 mg/zi în faza preovulatorie (proliferativă tîrzie). Mucusul cervical este o secreţie heterogenă, cu pH între 7—8,5, în compoziţia căreia intră în mică măsură şi secreţiile endometrială şi tubară. Ca elemente celulare, în mucusul cervical sînt prezente fragmente de celule din epiteliile uterin şi cervical, precum şi leucocite. Compoziţia chimică este alcătuită din apă în proporţie de 92—95%, cu creştere pînă la 98% în preajma ovulaţiei, substanţe anorganice aproximativ 1%, predominînd NaCl (0,7%) şi compuşi organici. Dintre aceştia menţionăm glucide simple (glucoză, manoză, maltoză), aminoacizi, proteine (albumină, transferină, IgG, şi numai în perioada periovulatorie, prealbumină, α_1-C-globulină şi plasminogen) şi enzime (fosfatază alcalină, esteraze, aminopeptidaze, amilază, tripsină, chimotripsină, pronază etc.) (8). În afară de IgG, dintre imunoglobuline în mucusul cervical mai este prezentă IgA, raportul concentraţiilor IgG/IgA fiind 1:5; ocazional s-a găsit şi IgM. Aceşti anticorpi au activitate aglutinantă (anti-*Candida albicans* la 48% femei, anti-*E. coli* la 77%). Activitatea opsonizantă a mucusului cervical împotriva a numeroşi germeni este prezentă la aproximativ 79% din femei, ea dispărînd după adsorbţie cu ser de iepure antigammaglobulină umană şi fiind exacerbată de prezenţa complementului şi a lizozimului (9).

Cel mai important constituent este mucina cervicală, un hidrogel bogat în glicoproteine, cu structură fibrilară asamblată în formaţiuni supramoleculare. În constituţia fibrelor de glicoproteine intră un miez protidic, de care se leagă lanţuri oligozaharidice ce se termină prin acid sialic. Polimerizarea fibrilelor se face prin apariţia iniţială a unui număr mare de legături necovalente între lanţurile protidice, legături întărite ulterior prin punţi disulfidice interfibrilare. Variaţiile cantitative hormonal-induse ale diferiţilor componenţi ai mucusului cervical explică modificările proprietăţilor fizico-chimice din cursul ciclului, cu realizarea în preajma ovulaţiei a condiţiilor optime pentru penetraţia spermatică, nutriţia şi supravieţuirea spermatozoizilor. Enzimele proteolitice prezente în mucus sînt activate de creşterea preovulatorie a estrogenilor, ceea ce determină modificări de structură şi viscozitate ale macromoleculelor fibrilare, în timp ce creşterea postovulatorie a progesteronului determină inhibarea modificărilor estrogeninduse. Imediat preovulator se produce scăderea albuminei, a α_1-antitripsinei, a acidului sialic şi creşterea activităţii aminopeptidazei şi a fosfatazei alcaline, precum şi creşterea concentraţiei clorurii de sodiu (19).

Creşterea concentraţiei NaCl în mucus determină o cristalizare tipică între lamă şi lamelă, cu arborizaţii tot mai abundente pe parcursul fazei proliferative, mergînd pînă la aspectul de frunză de ferigă în perioada preovulatorie. Filanţa mucusului cervical *(Spinnbarkeit)* creşte de asemenea în cursul fazei proliferative, atingînd valori maxime preovulator. Aceste două caracteristici calitative, împreună cu aprecierea cantităţii de mucus şi a gradului de deschidere a orificiului extern al colului, stau la baza „scorului cervical“, o metodă practică de evaluare a secreţiei ovariene de estrogeni în tratamentul infecundităţii cu gonadotropine exogene (Fig. 21) Acest „scor cervical“ este o metodă bună de apreciere a secreţiei estrogenice, pînă la valori urinare de 80 µg/24 de ore, după care sensibilitatea sa nu mai este satisfăcătoare (13).

Cantitatea maximă de mucus, cristalizarea maximă, viscozitatea minimă şi numărul cel mai mic de celule prezente în mucus coincid cu vîrful mediociclic al LH, în timp ce valoarea minimă a albuminei, valoarea maximă a fracţiunii de mucină, care migrează slab sau nu migrează electroforetic, şi filanţa maximă precedă cu puţin vîrful mediociclic al LH, în funcţie de latenţa estrogenică de determinare a fiecăreia din aceste modificări.

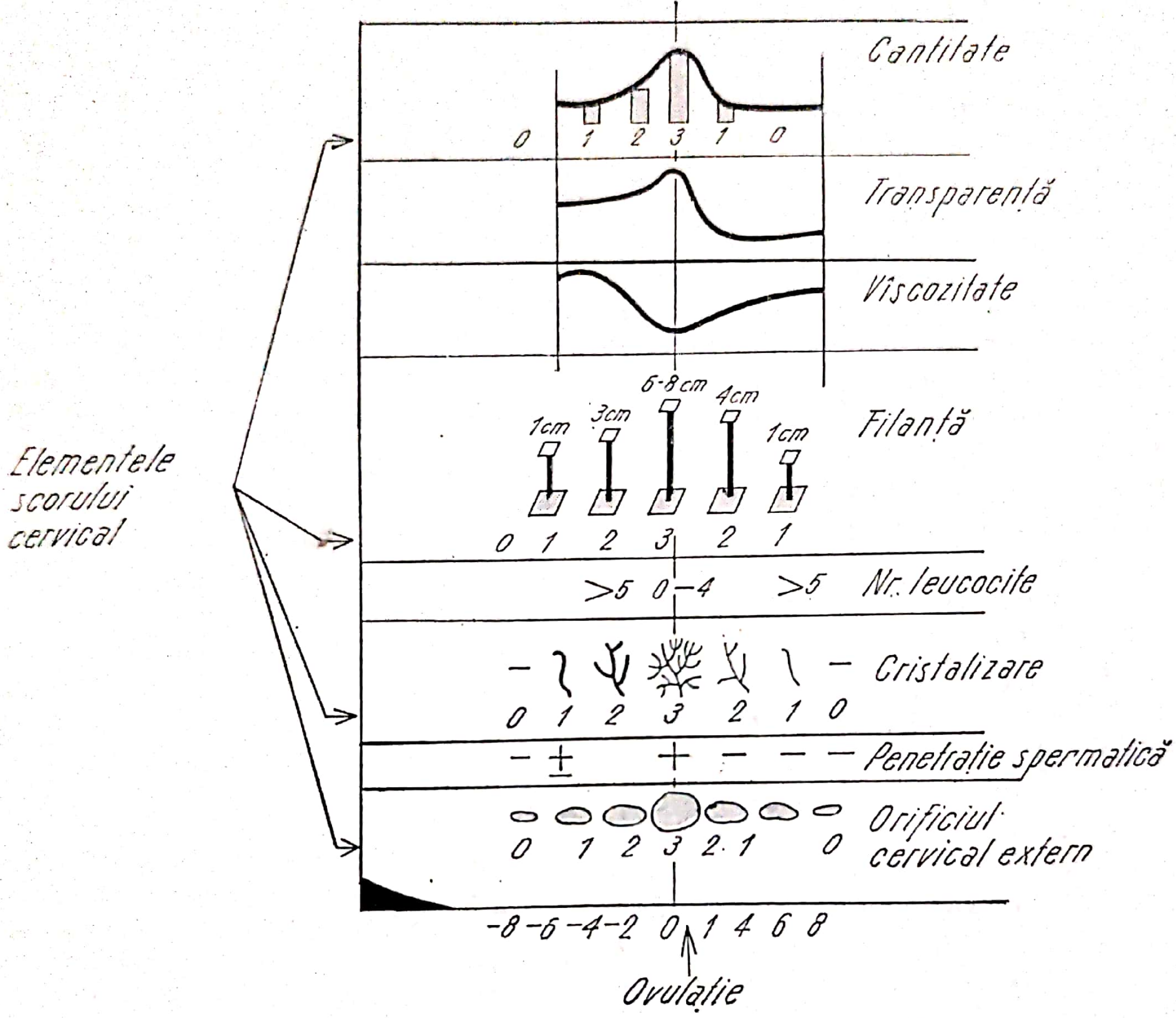

Cantitate
0 1 2 3 1 0
Transparenţă
Vîscozitate
6-8 cm
3cm
4cm
1cm
1cm
Filanţă
Elementele scorului cervical
0 1 2 3 2 1
>5 0–4 >5
Nr. leucocite
– – Cristalizare
0 1 2 3 2 1 0
– ± + – – – –
Penetraţie spermatică
0 1 2 3 2 1 0
Orificiul cervical extern
-8 -6 -4 -2 0 1 4 6 8
Ovulaţie

Fig. 21 — Modificările periovulatorii ale orificiului cervical extern şi ale principalelor caracteristici ale mucusului cervical, cu indicarea parametrilor scorului cervical.

În perioada periovulatorie, datorită acestor caracteristici, mucusul cervical este permeabil pentru spermatozoizi, ceea ce face posibil ca aceştia să se menţină viabili aici pînă la şapte-opt zile după un act sexual, în timp ce în tot restul ciclului mediul cervical le este ostil. În procesul de migraţie prin canalul cervical, spermatozoizii nu se distribuie omogen în lumen, ci se pare că tind să fie agregaţi în sau pe mucoasă, fiind stocaţi în criptele pseudoglandulare, de unde ar fi eliberaţi în ritm constant în uter. Întoarcerea spermatozoizilor în vagin, prin mişcările flagelare proprii şi/sau prin fluxul de drenaj al mucusului, este împiedicată datorită arborizaţiilor şi crestelor mucoase din endocervix. Tot stocarea în cripte ar împiedica fagocitarea spermatozoizilor vii de către leucocitele care apar în lumenul canalului cervical, acestea avînd rolul de a fagocita doar spermatozoizii morți sau cu mobilitate diminuată, care sînt duși pasiv de fluxul de mucus din cripte în lumenul cervical.

Migrația spermatozoizilor prin canalul cervical se face cu o viteză de 0,1—3 mm/min., variabilă în cursul ciclului, cu un maxim în faza preovulatorie, procesul de înaintare făcîndu-se prin „canalicule" în rețeaua macromoleculară a mucusului, cu ajutorul enzimelor proteolitice ale spermatozoidului și/sau ale lichidului spermatic. Ultima ipoteză este atestată de studii *in vitro* care arată că la interfața mucus cervical-lichid spermatic apar prelungiri digitiforme de lichid spermatic în mucus, datorită diferențelor de viscozitate și tensiune superficială dintre cele două medii biologice și că, prin aceste pungi spermatice, spermatozoizii avansează preferențial (19).

În cursul ciclului sexual apar modificări funcționale caracteristice și în activitatea musculaturii cervico-istmice: în faza proliferativă a ciclului, tonusul musculaturii cervico-istmice scade progresiv, invers proporțional cu impregnarea estrogenică, ceea ce determină aspectul tipic al orificiului extern al colului în perioada preovulatorie (Fig. 21); în faza secretorie, sub influența progestativă, tonusul cervico-istmic crește. Aceste modificări au un *pattern* invers decît la musculatura corpului uterin, cu finalitate funcțională certă: facilitarea penetrației spermatice în perioada periovulatorie și închiderea pungii uterine (potențial gestatorie) în faza secretorie a ciclului.

Ciclul vaginal. Modificările histologice ale epiteliului cervico-vaginal în cursul ciclului menstrual apar mai evident în treimea superioară și sînt adeseori dificil de demonstrat la femeie. Postmenstrual există o creștere a activității mitotice în stratul bazal profund, urmată, în faza proliferativă mijlocie și tardivă, care corespunde activității estrogenice maxime, de creșterea activității mitotice în stratul bazal extern, precum și de creșterea grosimii stratului intermediar și a acumulărilor intracelulare de glicogen. Acestea fac ca la sfîrșitul fazei proliferative epiteliul vaginal să atingă grosimea maximă. În faza progestativă a ciclului creșterea epiteliului stagnează, caracteristica sa principală fiind exfolierea marcată la nivelul stratului superficial. Premenstrual se produce o creștere a numărului de leucocite în țesutul conjunctiv subepitelial, uneori acestea putînd invada chiar epiteliul (17).

Spre deosebire de modificările histologice vaginale, studiul pe frotiu al celulelor descuamate din epiteliul vaginal prezintă variații importante și relativ caracteristice în cursul ciclului, constituind o metodă paraclinică foarte mult utilizată pentru aprecierea *status*-ului hormonal. Citologia exfoliativă prezintă variații individuale mari, ceea ce implică o urmărire a ei la două-trei zile și corelarea cu alți parametri (temperatură bazală, scor cervical etc.), pentru a trage concluzii corecte asupra *pattern*-ului hormonal. Modificări exfoliative asemănătoare, dar de mai mică amplitudine, apar și la nivelul altor mucoase — bucală, vezicală — și au fost recomandate de unii autori pentru investigarea impregnării cu steroli sexuali a organelor țintă.

În timpul menstruației pe frotiul vaginal predomină grupările dense de celule endometriale, eritrocitele și leucocitele polimorfonucleare, iar dintre celulele vaginale apar mai ales celule intermediare grupate. Imediat după menstruație pe frotiu apar în număr mare histiocitele și polimorfonuclearele și pot să se mențină cîteva celule endometriale. Ulterior, pe parcursul fazei proliferative a ciclului, crește progresiv pînă la ovulație numărul celulelor superficiale poligonale, cu nuclei picnotici, aceasta reflectînd activitatea estrogenică. Exprimarea procentuală a numărului acestor celule sub forma „indexului cariopicnotic" precum și procentul celulelor cu granulații eozinofile (celule eozinofile, celule acidofile) sînt utilizate, fiind considerate indicatori ai activității estrogenice. După ovulație, în faza progestativă a ciclului, indexul cariopicnotic și procentul de celule acidofile încep să scadă progresiv și pe frotiu crește treptat numărul celulelor intermediare, apar celule plicaturate — celulele naviculare — tot mai abundente, inițial izolate, apoi grupate. Apariția plicaturării, mai ales în grupări de celule, este unul dintre indicatorii retrospectivi ai ovulației. Premenstrual pe frotiu există numeroase celule intermediare și apar leucocitele polimorfonucleare (12).

O altă modificare ciclică a epiteliului vaginal este variația cantității de glicogen depozitat în special în celulele stratului intermediar, variație pe care majoritatea autorilor o consideră paralelă cu modificările ciclice ale estrogenilor: creștere în faza foliculară, nivel constant crescut în faza progestativă și scădere premenstruală. Cantitatea de glicogen este diminuată de castrare și crescută în sarcină. Există și autori (21) care nu confirmă corelația dintre conținutul glicogenic al epiteliului vaginal și activitatea hormonală, în timp ce alții (10) găsesc cantitatea maximă de glicogen premenstrual și cantitatea minimă la ovulație. Topografic cantitatea de glicogen din epiteliul vaginal scade de la fundurile de sac către treimea inferioară. Semnificația acumulărilor de glicogen în epiteliul vaginal nu este cunoscută; el ar fi scindat în glucoză și apoi pînă la acid lactic de flora vaginală și/sau de enzimele secrețiilor vaginale, acidificînd mediul (17).

Secreția vaginală este în cea mai mare parte un transsudat al mucoasei vaginale și în mai mică măsură provine din secrețiile endocolului, ale glandelor Bartholin și ale glandelor sudoripare vulvare. Ea este acidă, cu un pH 4—5, care prezintă valorile maxime în preajma ovulației. pH-ul vaginal scade (pH=3,6—4,6) în cursul sarcinii, în timp ce în copilărie și după menopauză este neutru sau alcalin.

Flora vaginală la femeia matură prezintă variații mari în ciclul sexual, corelate în special cu pH-ul: floră de gradul I: prezența doar a bacililor Döderlein, corespunzînd unui pH 4,0 — 5,0; floră de gradul a II-lea: floră mixtă, care include și bacili Döderlein, corespunzînd unui pH 4,5—5,5; floră de gradul al III-lea: nu sînt prezenți bacili Döderlein, corespunzînd unui pH 5,0—8,0.

Aprecierea germenilor saprofiți vaginali care intră în constituția florei, în condiții fiziologice, este foarte diferită, datorită dificultăților de determinare a patogenității germenilor respectivi, variațiilor de pH, supraadăugării frecvente a unor infecții parazitare *(Trichomonas vaginalis)* și/sau micotice *(Candida)* etc. Pe lîngă lactobacilii Döderlein sînt prezenți în flora saprofită vaginală: *Corynebacterium diphteroides* (25,9—39,0% din cazuri), *Haemophilus vaginalis* (9,8 — 38,1% din cazuri), floră coliformă (12,2—23,0% din cazuri), streptococi anaerobi (19,0—36,0% din cazuri) și fecali (5.5—12,9% din cazuri), micoplasme (15,3—18,4% din cazuri) etc. (17).

Ciclul mamar. Glandele mamare prezintă unele modificări morfo-funcționale în cursul ciclului sexual al femeii mature, datorită variațiilor hormonale. Modificările apar în fiecare ciclu menstrual, dar nu la nivelul tuturor lobulilor glandulari. În timpul menstruației, tubii glandulari se contractă și unele celule ale epiteliului tubular se descuamează. În faza foliculară, sub influența stimulului estrogenic și în prezența unor cantități normale de hormoni tiroidieni, canalele galactofore reîncep procesul de proliferare prin creșterea numărului și dimensiunilor celulelor epiteliale, iar în țesutul conjunctiv periductal crește cantitatea de substanță fundamentală și apare un infiltrat leucocitar. În faza progestativă a ciclului, sub acțiunea progesteronului, pe glanda pregătită de estrogeni și în prezența unor cantități normale de insulină și cortizol, se produce o proliferare a unor acini și lobuli glandulari. Aceasta explică de ce premenstrual apar la unele femei lobuli glandulari palpabili, o stare de congestie și tensiune mamară cu protruzie mamelonară, care dispare în mod normal odată cu instalarea sîngerării menstruale.

Bibliografie selectivă

1. BLOOM J. C., FAWCETT D. W. — A textbook of histology, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1975, p. 858—906.

2. BOTELLA-LLUSIA J. — Endocrinology of woman, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1973.

3. BURNE J. C. — Fallopian tube and pelvic inflammation. În vol.: “Postgranduate obstetrical and gynaecological pathology“ (sub red. Fox H., Langley F. A.), Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sydney-Braunshweig, 1973, p. 259—279.

4. CAVAZOS F., GREEN J. A., HALL D. G. LUCAS F. V. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1967, *99*, 6, 833—854.

5. COQUIN Y. — *Nouv. Presse méd.*, 1975, *4*, 43, 3 075—3 087.

6. DALLENBACH-HELLWEG GISELA— Histopathology of the endometrium, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1975.

7. DEEP. R. — Female reproductive physiology. În vol.: „Howell-Fulton physiology and biophysics“ (sub. red. Ruch T. C., Patton H. D.), ed. a XII-a, vol. III, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1973, p. 289—339.

8. DONAT H. — *Zbl. Gynäk.*, 1973, *95*, 10, 327—332.

9. GOVERS J., GIRARD J. P. — *Gynec. Invest. (Basel)*, 1972, *3*, 5—6, 184—194.

10. HEROVICI C. — *Acta cytol. (Philad.)*, 1960, *4*, 51—57.

11. HUGHES E. C. — Nutritional physiology of the endometrium. În vol.: „Advances in obstetrics and gynecology“ (Marcus S. L., Marcus C. C.), Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1967, p. 3—20.

12. HUGHES H. E. — The cytology of endocrine disorders. În vol.: „Postgraduate obstetrical and gynaecologycal pathology (sub red. Fox H., Langley F. A.), Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sydney-Braunschweig, 1973, p. 291—309.

13. INSLER V., MELMED H., EDEN E., SERR D., LUNENFELD B. — Comparison of various methodes used in monitoring gonadotropic therapy. În vol.: „Clinical applications of human gonadotropins“ (sub. red. Bettendorf G., Insler V.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, p. 87—102.

14. JEFFCOATE T. N. A. — Principles of gynaecology, ed. a III-a, Ed. Butterworth, London, 1967.

15. KLINGENBERG INGE — *Acta obstet. gynec. scand.*, 1974, 53, 103—111.

16. KOESTER H. — Ovum transport. În vol.: „Mammalian reproduction“ (sub. red. Gibian H., Plotz E. J.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1970, p. 189—228.

17. LANGLEY F. A. — The pathology of the vagina. În vol.: „Postgraduate obstetrical and gynaecological pathology (Fox H., Langley F. A.), Pergamon Press, Oxford - New York - Toronto - Sydney Braunschweig, 1973, p. 71—93.

18. LEE J.B. — The Prostaglandine. În vol.: „Textbook of Endocrinology“ (Williams R. H.), ed. a V-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 854—868.

19. MOGHISSI K. S. — *Fertil. and Steril.*, 1972, *23*, 4, 295—306.

20. PERSIANINOV L. S. — Physiology and pathology of uterine contractility. În vol.: „Recent progress in obstetrics and gynaecology“ (sub red. Persianinov L. S., Chervakova T. V., Presl J.), Excerpta Medica — Amsterdam; Avicennum — Praga, 1974, p. 3—20.

21. PUNDEL J. P. — Acquisitions récents en cytologie vaginale hormonale, Masson et Cie, Paris, 1957.

22. RAMSEY E. — Vascular anatomy of the uterus. În vol.: „Cellular biology of the uterus“ (sub red. Wynn R. M.), Appleton-Century-Crofts Inc., New York, 1967.

23. SCHMIDT MATTHIESEN H. — The physiology and pathophysiology of endometrial blood loss. În vol.: „Modern progestational therapy“ (sub red. Fastner Z., Morton, Marion B.), Round Table Conference, Rotterdam, iunie, 1968, p. 15—26.

24. TEODORESCU-EXARCU I., TEODORU G. C., ROTARU M. — Cercetări preliminare imunochimice pentru evaluarea LH-ului urinar în infecunditatea feminină. Comunicare la U.S.S.M., Secţia de obstetrică-ginecologie, Filiala Bucureşti, 16.VI.1975.

Modificări fiziologice generale în cursul ciclului sexual

Fiecare categorie de steroizi sexuali exercită, aşa cum s-a arătat anterior, efecte generale şi în special metabolice specifice foarte intense, cînd hormonii respectivi sînt administraţi singuri şi/sau în doze farmacologice. În cadrul ciclului sexual, însă, la femeia adultă normală, deşi există variaţii ample ale concentraţiilor plasmatice ale hormonilor sexuali, modificările fiziologice generale sînt destul de puţin evidente, datorită posibilităţilor largi de compensare ale organismului sănătos, faţă de tendinţele de perturbare a diferitelor homeostazii. Modificările fiziologice reduse din ciclu se accentuează progresiv pînă în faza premenstruală, cînd ating valori maxime, iar uneori determină chiar o serie de manifestări clinice constituind *sindromul premenstrual.* Incidenţa sindromului premenstrual în populaţia feminină este foarte diferit apreciată, deoarece este greu de fixat o limită între normal şi patologic în acest domeniu şi deoarece factorii subiectivi care ţin de pacientă şi de medic au o pondere majoră în diagnosticul său. În cazul cînd diferite stări patologice au determinat diminuarea rezervelor funcţionale ale diverselor aparate şi sisteme, variaţiile fiziologice din timpul ciclului sexual pot să apară mai evidente, constituind eventual verigi patogenice secundare, cu rol declanşant şi/sau agravant al unor boli cardiace, pulmonare, digestive etc.

Dintre modificările fiziologice, cele mai importante sînt cele legate direct sau indirect de metabolismul hidroelectrolitic, care, alături de modificările neuro-vegetative, pot explica majoritatea simptomelor sindromului premenstrual.

Predominant în ultima săptămînă a ciclului, sub influenţa stimululu estro-progesteronic, se produce o acumulare progresivă de apă şi sodiu în sectorul extracelular. Rolul estrogenilor în acumularea premenstruală de lichide nu este cert, deoarece efectul lor de stimulare a reabsorbţiei tubulare de sodiu şi, secundar, de apă apare evident numai la doze suprafiziologice, iar retenţia lichidiană maximă nu concordă în timp cu vîrful mediociclic al estrogenilor. Pe de altă parte, progesteronul îşi exercită acţiunea antialdosteronică numai la doze mari, nefiziologice. Din aceste motive sînt autori care atribuie rolul major în retenţia hidroelectrolitică premenstruală creşterii nivelurilor plasmatice ale reninei, care stimulează descărcările corticosuprarenaliene de aldosteron, precum şi creşterii eliberării de HAD din neurohipofiză (4). Retenţia hidrosalină explică creşterile ponderale premenstruale, care depăşesc 1,5 kg la 30% din femeile normale, ele fiind mai frecvente peste vîrsta de 25 de ani.

Retenția de apă și sare are loc în sectorul extracelular, atît în compartimentul interstițial, cît și în cel intravascular, cu creșterea consecutivă a volumului plasmatic. Retenția hidrică interstițială s-a explicat prin hidratarea crescută a substanței fundamentale a țesutului conjunctiv, datorită acumulării, sub influența hormonilor sexuali, de glucozaminoglicani, și în special de acid hialuronic, puternic hidrofil. Creșterea concentrațiilor de hormoni corticosteroizi din a doua jumătate a ciclului menstrual accelerează catabolismul colagenului și reduce sinteza sa de către fibroblaști, avînd prin aceasta rol adjuvant în creșterea hidrofiliei tisulare în această perioadă și în întîrzierea proceselor de cicatrizare (10).

Retenția premenstruală de apă și sodiu în compartimentul vascular determină un grad ușor de hemodiluție, care explică scăderile discrete premenstruale ale viscozității sîngelui. Numărul de hematii și cantitatea de hemoglobină nu par să se modifice semnificativ premenstrual, cu toate că estrogenii exercită un rol inhibitor asupra răspunsului măduvei eritropoietice la eritropoietină (5); nu s-au descris nici modificări ale măduvei hematopoietice în cursul ciclului menstrual, efectele estrogenilor asupra descărcărilor de eritropoietină fiind contracarate probabil de efectul stimulator al progestagenilor și prolactinei (1). Numărul de leucocite pare de asemenea să nu se modifice în cursul ciclului menstrual, deși pînă în urmă cu cîțiva ani se descria o leucopenie intramenstruală cu revenire la normal după 3—4 zile (8). Singurele modificări ale formulei leucocitare care par semnificative sînt o scădere a bazofilelor, contemporană cu ovulația. Numărul de trombocite începe să crească la două-trei zile după ovulație, dar premenstrual se ajunge din nou la valori normale (7). Trombocitopenia ușoară, prezentă uneori premenstrual, nu trebuie atribuită diminuării producerii de trombocite, ci probabil utilizării lor crescute la nivelul endometrului, în cadrul procesului de coagulare latentă fiziologică. Dealtfel factorii de coagulare, ca și cei fibrinolitici, suferă creșteri discrete în cursul ciclului menstrual, cu activitate maximă la începutul menstruației și scădere rapidă intramenstruală. Activarea progresivă a ambelor categorii de factori face ca echilibrul fluido-coagulant să nu se modifice semnificativ în timpul ciclului menstrual și constituie un mecanism de protecția pentru prevenirea pierderilor mari de sînge din timpul sîngerării menstruale.

În cursul ciclului apar o serie de modificări ale compoziției plasmei sanguine. Astfel, **proteinemia** totală scade discret premenstrual, probabil datorită hemodiluției, dar și modificării ritmului de sinteză a principalelor fracțiuni proteice, dovadă fiind scăderea rapidă a raportului albumine/globuline la începutul menstruației, comparativ cu valorile premenstruale și revenirea sa lentă la normal între menstruații. Modificările discrete ale raportului albumine/globuline sînt responsabile de variațiile testelor de disproteinemie observate în cursul ciclului (13). α- și β-globulinele prezintă o creștere în a doua jumătate a ciclului, probabil prin creșterea, sub stimul estrogenic, a sintezei fracțiunilor transportoare de hormoni (SHBG, CBG, TBG etc.) și a ceruloplasminei. În ceea ce privește γ-globulinele s-a constatat postovulator o creștere a nivelurilor lor plasmatice, precum și o creștere premenstruală a titrurilor de anticorpi specifici, care ar fi determinată de stimularea sistemului reticulo-endotelial de către estrogeni. În literatură există opinii foarte contradictorii în privința acțiunii hormonilor sterolici asupra răspunsului imun şi nu există aproape deloc date asupra acţiunilor exercitate de concentraţiile fiziologice de steroizi sexuali din ciclul menstrual. O serie de cercetări mai vechi au dus la concluzia că la om hormonii sterolici nu au efecte importante asupra răspunsului imun, indiferent de etapă. Studii recente par să indice însă scăderi ale concentraţiilor serice ale IgG şi IgM în cursul ciclului menstrual, începînd din ziua a şaptea şi atingînd valori minime la debutul menstruaţiei următoare (11). Modificările cantitative ale imunoglobulinelor serice, alături de congestia generalizată şi de modificările neurovegetative care se instalează în ultima parte a ciclului, sînt răspunzătoare de exacerbarea premenstruală a unor procese inflamatorii cronice cu localizare foarte variată.

Reacţiile imune de tip alergic (tipul I Coombs), care sînt mediate de IgE, sînt declanşate sau exacerbate la femei în special premenstrual: rinită alergică, crize de astm bronşic, rectocolită ulcerohemoragică etc.; de asemenea, premenstrual se accentuează şi reacţiile de hipersensibilitate întîrziată (tip tuberculinic) sau mediată celular (tipul Coombs IV), de exemplu reacţiile hiperergice la tuberculină şi leziunile cutanate de tip tuberculide papulonecrotice, *acnitis*, hipodermita nodulară etc.

Lipemia totală nu pare să se modifice semnificativ în cursul ciclului menstrual. Colesterolemia prezintă valoarea minimă în perioada ovulatorie şi valoarea maximă imediat postmenstrual, variaţii inverse celor ale concentraţiei plasmatice a estrogenilor şi determinate de acţiunea hipocolesterolemiantă a acestora. Concentraţia plasmatică a colesterolului este în funcţie nu numai de cantitatea de colesterol absorbită şi sintetizată *de novo*, ci şi de rata cu care intră sau iese din plasmă fracţiunile lipidice circulante; chilomicronii, VLDL, LDL şi HDL. Or, estrogenii, ca şi steroizii CSR, androgenii, hormonii tiroidieni etc., diminuează LDL, care este fracţiunea lipoproteică transportoare a majorităţii colesterolului plasmatic, probabil prin facilitarea secreţiei acestui sterol în bilă, ca atare sau sub formă de acizi biliari (3). Aceasta ar fi una dintre posibilităţile explicative ale incidenţei mai mari a colelitiazei la femeie, comparativ cu bărbatul.

Glicemia prezintă variaţii foarte reduse în ciclul menstrual, datorită mecanismelor foarte adecvate de reglare a acestui parametru homeostazic. În a doua jumătate a ciclului se instalează o activare a mecanismelor hiperglicemiante prin hipersecreţia de glucocorticoizi, STH, hormoni tiroidieni, ceea ce determină, pentru menţinerea constantă a glicemiei, punerea în tensiune a mecanismelor hipoglicemiante, adică a secreţiei de insulină. Aceasta explică scăderea premenstruală a toleranţei la glucoză şi ar putea să constituie explicaţia constatării că incidenţa diabetului la femei este cu 25% mai mare decît la bărbaţi şi că decompensările diabetice apar mai frecvent premenstrual.

Metabolismul bazal este crescut în a doua jumătate a ciclului, sub stimul progesteronic, în special prin diminuarea termolizei şi mai puţin prin creşterea termogenezei. Aceste variaţii ale intensităţii metabolismului bazal explică aspectul bifazic al curbei termice bazale.

Echilibrul acido-bazic este foarte precis reglat în condiţii fiziologice prin mecanisme plasmatice, pulmonare, renale şi, de aceea, deşi există numeroase influenţe potenţial perturbatoare în cursul ciclului menstrual, modificările sale sînt minime. Dintre influenţele potenţial perturbatoare ale echilibrului acido-bazic fac parte: retenţia hidrosalină şi modificările metabolismului intermediar glucidic, ambele sub influenţă estrogenică, creşterea sensibilităţii centrului respirator la stimulul său fiziologic, sub influenţa progesteronului, ceea ce duce la scăderea P_{CO_2} arterial de la 36—37 mm Hg în perioada ovulatorie, la 32—33 mm Hg premenstrual (9) etc. Unii autori au descris o scădere discretă a pH-ului sanguin pre- şi intramenstrual, cu revenire la normal după menstruaţie.

Echilibrul fosfocalcic nu pare să se modifice semnificativ în cursul ciclului, deşi steroizii sexuali deţin roluri importante în încetarea formării de os encondral la pubertate, iar lipsa acestor hormoni după castrare sau postmenopauzal contribuie la producerea osteoporozelor, şi deşi s-a precizat experimental că estrogenii şi androgenii determină retenţie de calciu în organism, prin stimularea absorbţiei sale intestinale, diminuarea eliminărilor renale, precum şi scăderea intensităţii proceselor osteolitice (12).

Circulaţia suferă modificări minime în timpul ciclului, caracterizate premenstrual prin creşterea discretă a frecvenţei cordului, probabil ca mecanism compensator pentru sarcinile crescute de întoarcerea venoasă mărită la inima dreaptă prin creşterea volemiei, şi de rezistenţa crescută în faţa cordului stîng, prin creşterea tonusului arteriolar, datorită descărcărilor crescute de catecolamine, evidenţiată între altele de creşterea postovulatorie a eliminărilor urinare de cataboliţi ai norepinefrinei (14). Presiunile arteriale sistolică şi distolică cresc lent în cursul ciclului, cu o discretă pensare a diferenţialei în perioada ovulatorie. Aceste modificări explică incidenţa crescută a agravării simptomatologiei şi/sau a decompensării cardiopatiilor în perioada premenstruală. Astfel, dintre manifestările pulmonare ale cardiopatiilor sînt mai frecvente premenstrual dispneea polimorfă, care uneori se manifestă ca bradipnee expiratorie sau pseudoastmatiform, edemul pulmonar acut determinat de sumarea mai multor factori: mecanici (creşterea volumului sanguin în mica circulaţie), neurovegetativi (descărcări de catecolamine) şi creşterea permeabilităţii capilare.

Premenstrual la cardiopate apar mai frecvent tulburări de ritm, sub forma tahicardiilor paroxistice atriale, *flutter*-ului sau fibrilaţiei atriale, iar la bolnavele mitrale pot apărea puseuri de insuficienţă ventriculară dreaptă, care uneori îmbracă formă de colică hepatică sau nefretică. La femeile cu cardiopatii reumatismale uneori apar premenstrual reactivări ale evoluţiei bolii reumatismale, manifestate prin stări subfebrile, creşterea VSH, a fibrinogenului şi a titrului ASLO.

Tulburările circulaţiei venoase periferice, de tipul varicelor membrelor inferioare, hemoroizilor etc., se accentuează premenstrual, datorită creşterii volemiei şi imbibiţiei hidrice care modifică rezistenţa ţesutului conjunctiv. Aceşti factori, alături de modificările echilibrului fluido-coagulant, explică incidenţa crescută în această fază a complicaţiilor tromboembolice, apărute pe fondul acestor ectazii venoase.

Respiraţia este modificată discret premenstrual, nu numai prin creşterea sensibilităţii centrului respirator la CO_2, dar şi prin modificări secretorii la nivelul căilor respiratorii şi scăderea capacităţii ventilatorii, secundară pletorei sanguine din mica circulaţie. Mucusul nazal prezintă în cursul ciclului variaţii cantitative şi de compoziţie, care determină modificări ale cristalizării sale, asemănătoare celor din secreţia cervicală, cu cristalizare cu aspect de frunză de ferigă la ovulaţie. Numeroase boli ale aparatului respirator sînt evidenţiate sau agravate premenstrual: rinoreea esenţială prin hipersecreţie de mucus, epistaxisul secundar pletorei circulatorii, disfonia prin imbibiţia hidrică a ţesuturilor aparatului fonator. Premenstrual creşte incidenţa rinitelor alergice, a crizelor de astm bronşic, precum şi a puseurilor evolutive de tuberculoză pulmonară datorită modificărilor imunologice şi creşterii cantităţii de sînge din plămîni. Această ultimă modificare explică şi incidenţa crescută premenstrual a hemoptiziilor de natură tuberculoasă, a celor din cadrul bolii mitrale sau apariţia unor hemoptizii ciclice de etiologie neprecizată.

Aparatul digestiv. Modificările premenstruale sînt determinate de congestia mucoaselor, cu modificări secretorii secundare, şi de modificările funcţiei motorii de origine neurovegetativă. Astfel pot să apară tulburări dispeptice, manifestate prin greţuri, vărsături, balonări postprandiale. Boala ulceroasă, care este mult mai rară la femeie decît la bărbat, prezintă uneori exacerbări premenstruale prin accentuarea congestiei mucoasei. Hematemezele, care apar uneori premenstrual, sînt determinate de congestia mucoasei gastrice şi de creşterea permeabilităţii capilare, deoarece examenele gastroscopice pun în evidenţă adesea o sîngerare difuză. Modificările de tranzit intestinal sînt caracterizate cel mai frecvent prin constipaţie datorită hipomotilităţii intestinale sau, uneori, prin colopatie spastică, care are debut pubertar şi recidive premenstruale. La aproximativ 9% din femei, în special cu hiperestrogenie relativă sau absolută, premenstrual există diaree, probabil prin hipersimpaticotonie.

Activitatea ficatului şi a căilor biliare este modificată premenstrual prin congestie şi prin scăderea motilităţii acestora din urmă. Modificările hepatice sînt produse şi de creşterea premenstruală a producţiei de săruri biliare din colesterol care poate determina, pe lîngă creşterea volumului hepatic, sensibilitate hepatică şi apariţia de subictere recidivante, în cadrul unor procese de colestază intrahepatică. Diskineziile biliare, mult mai frecvente la femei, sînt exacerbate premenstrual prin atonie veziculară, explicînd în parte sindromul dispeptic şi ajungînd uneori pînă la colici biliare. În suferinţele biliare cu declanşare premenstruală trebuie amintit rolul factorului infecţios exacerbat de asemenea în această perioadă.

Funcţia renală este modificată discret în timpul ciclului menstrual, prin intermediul modificărilor circulatorii şi metabolice. În patologia aparatului excretor sînt cunoscute însă numeroase tulburări care apar sau sînt exacerbate premenstrual. Aşa sînt cistalgiile cu urină clară, polakiuria însoţită de disurie şi chiar de hematurie prin congestie vezicală indusă hormonal. Puseurile acute de pielonefrită apar mai frecvent premenstrual, datorită scăderii puterii de apărare antiinfecţioasă a organismului, asociată factorului congestiv local.

Modificările neuro-vegetative din perioada premenstruală, deşi certe, sînt foarte diferit apreciate ca incideţă şi amploare. Aceste modificări neurovegetative explică iritabilitatea şi fatigabilitatea crescute, decompensarea mai frecventă în această perioadă a unor psihopatii, incidenţa crescută a deceselor prin accidente sau sinucideri în perioada premenstruală (6).

Bibliografie selectivă

1. ADAMSON J.W., FINCH C.A. — Hormones and the formed elements of the blood. În vol.: „Textbook of endocrinology“ (sub red. Williams R. H.), ed. a V-a, W. B. Saunders, Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 963—969.
2. ARSDEL P.P. van jr. — Allergy, immunology and hormones. În vol.: „Textbook of endocrinology“ (sub red. Williams R. H.), ed. a V-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 970—976.
3. BIERMAN E. L., GLOMSET J. A. — Disorders of lipid metabolism. În vol.: „Textbook of endocrinology“ (sub red. Williams R. H.), ed. a V-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 890—937.

4. BOTELLA-LLUSIA J. — Endocrinology of woman, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1973.
5. GORDON A. S., ZANJANI E. D. — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1968, 129, 871.
6. JEFFCOATE T. N. A. — Principles of gynaecology, ed. a III-a, Ed. Butterworth, London, 1967.
7. METTLER L., SHIRWANI D. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, 119, 1 038—1 043.
8. MILCU ŞT. M., DĂNILĂ-MUSTER ANETA — Endocrinologie ginecologică, Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1968, p. 82—86.
9. NOVY M. J., EDWARDS M. J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1967, *99*, 7, 1 025—1 045.
10. PARKER F. — Skin and hormones. În vol.: „Textbook of endocrinology“ (sub red. Williams R. H.) ed. a V-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 977—993.
11. TEODORESCU-EXARCU I., DONCIU C., CONSTANTINESCU GH., ALESSANDRESCU D. — *Obstet. şi Ginec.*, 1972, *20*, 6, 713—718.
12. TEODORESCU-EXARCU I. — Fiziopatologia metabolismelor, vol. I, Litografia I.M.F., Bucureşti, 1976, p. 105.
13. TEODORESCU-EXARCU I. — Date nepublicate.
14. ZUSPAN F.P., RAO P. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, *118*, 5, 671—678.

Fiziopatologia gonadică a femeii adulte

Ciclul morfofuncţional ovarian al femeii adulte normale este necesar pentru reproducere, atît ca producător intermitent de ovule apte de a fi fecundate, cît şi pentru crearea condiţiilor hormonale optime de fecundaţie, nidaţie şi dezvoltare iniţială a oului. În acest cadru, evenimentul central este constituit de ovulaţie, prin care se elimină din ovar cîte un ovul apt de a fi fecundat la fiecare ciclu şi care constituie premisa dezvoltării unui corp galben cu funcţie normală. De aceea, cu toate că diagnosticul cert al ovulaţiei se poate face în stadiul actual numai retrospectiv, prin prezenţa sarcinii, fiziopatologia ovulaţiei va constitui punctul nodal al prezentului capitol. În continuare va fi trecută în revistă, pe scurt, fiziopatologia ciclului menstrual, deoarece în clinică alterările acestuia constituie indicatorul cel mai la îndemînă al perturbărilor axului gonadostat-ovare. În sfîrşit, pentru o explicare cît mai exactă a simptomatologiei clinice determinate de tulburările funcţiilor ovariene şi/sau ale gonadostatului vom analiza schematic repercusiunile hipersecreţiei sau hiposecreţiei fiecărui grup major de hormoni ovarieni: estrogeni, progestageni, androgeni.

Fiziopatologia ovulaţiei

Procesul de eliberare aproximativ lunară a unui ovul în tot cursul vieţii genitale a femeii poate să prezinte alterări în plus — poliovulaţia — sau în minus — hipo- şi anovulaţia.

Poliovulaţia

Poliovulaţia apare la specia umană numai incidental sau ca o complicaţie a tratamentului cu inductori ai ovulaţiei, administraţi în infertilităţile anovulatorii. Dintre inductorii ovulaţiei, tratamentul cu gonadotropine menopauzale (HMG) determină cel mai frecvent poliovulaţie cu sarcini multiple, datorită dificultăţilor de conducere a tratamentului, care fac posibilă hiperstimularea ovariană cu maturarea simultană şi sincronă a mai multor foliculi în acelaşi ciclu (23, 30, 48).

Anovulaţiile

Ciclul ovarian ovulator presupune în primul rînd prezenţa ovarelor cu foliculi care răspund la stimulii gonadotropinici prin modificări morfologice şi prin producţie variabilă de estradiol — semnalul funcţional pentru gonadostat. Nivelul sanguin al acestuia trebuie să scadă suficient de mult la sfîrşitul fazei progestative a ciclului încît să declanşeze, prin mecanism de *feedback* negativ, secreţia hipofizară de FSH, care este stimulul pentru debutul unui nou val de creştere foliculară, şi trebuie să crească suficient de mult şi de rapid la sfîrşitul fazei foliculare a ciclului încît să declanşeze, prin mecanism de *feedback* pozitiv, descărcarea vîrfului preovulator de LH din adenohipofiză. În al doilea rînd, ciclurile ovulatorii presupun prezenţa unui gonadostat care să „înţeleagă" şi să răspundă adecvat la semnalul reprezentat de concentraţia sanguină a estradiolului. Alterările primului mecanism, care elaborează semnalul, sînt cauze ale anovulaţiilor prin *hipogonadism periferic*, în timp ce alterările celui de al doilea mecanism sînt cauze ale anovulaţiilor prin *hipogonadism central*. În practică, însă, cu excepţia cazurilor grave, este aproape întotdeauna imposibil să se reducă patogenia unei anovulaţii la un singur factor etiologic. Mecanismul ovulator normal necesită coordonarea dinamică a unor evenimente complexe şi de aceea funcţia anormală a uneia din verigi determină perturbări la toate nivelurile acestui servomecanism integrat (61).

1. *Anovulaţii prin semnal inadecvat (hipogonadisme periferice)*

În această categorie intră, pe de o parte anovulaţiile determinate prin mecanism de *feedback* pozitiv şi, pe de alta, anovulaţiile determinate prin mecanism de *feedback* negativ.

a) **Anovulaţiile prin alterarea mecanismului de feedback pozitiv** sînt caracterizate prin niveluri sanguine de estradiol reduse, insuficiente pentru declanşarea secreţiei adenohipofizare de LH. Concentraţia sanguină redusă a estradiolului poate avea drept cauză absenţa aparatului glandular folicular, neresponsivitatea sau răspunsul inadecvat şi/sau necoordonat al aparatului folicular la stimulii gonadotropi. În cadrul amenoreelor primare sau secundare, distincţia între cele cu foliculi ovarieni prezenţi şi cele cu foliculi absenţi se poate face, în absenţa unei afecţiuni hipofizare, printr-o dozare unică a FSH plasmatic, valorile între limitele normale (în medie 9 m U.I./ml) indicînd prezenţa foliculilor ovarieni, în timp ce valori peste limitele normale (peste 33 mU.I./ml) demonstrează absenţa foliculilor ovarieni (25).

— *Absenţa aparatului folicular* este cauza anovulaţiei în cazurile de agenezie gonadică, disgenezie gonadică, insuficienţa ovariană fiziologică din menopauza fiziologică şi din menopauza precoce sau indusă.

Agenezia gonadică este caracterizată prin lipsa ţesutului ovarian şi, consecutiv, prin amenoree cu hipogonadism hipergonadotrop (vezi p. 51).

Disgeneziile gonadice se caracterizează prin variaţii ale numărului de foliculi ovarieni, eventual funcţionali, care merg de la absenţa completă a acestora în forma „pură" (sindromul Turner cu cariotip 45XO), pînă la unele forme de menopauză prematură în care există foliculi primordiali în ovare (mozaicisme variate, cu amestec complex în gonade de ţesut cortical şi medular (vezi p. 52). Un loc particular îl ocupă sindromul „ovarelor paupere", care ar explica aproximativ 10% din totalul disgeneziilor gonadale pure, fiind caracterizat genetic mai ales prin mozaicisme gonosomale, morfologic prin diminuarea numărului de foliculi ovarieni, iar clinic prin pubertate întîrziată, oligo- sau amenoree cu hipo- sau anovulaţie şi menopauză precoce (31). Lipsa sau scăderea numărului ovocitelor din ovare la femeile cu disgenezie gonadică pură ar putea fi determinată de lipsa dezvoltării sau migrării gonocitelor primordiale şi / sau de accelerarea atreziei lor prin incapacitatea de a organiza blastemul mezonefrotic al gonadei nediferenţiate în foliculi primordiali (1).

Menopauza normală este caracterizată prin insuficienţă ovariană hipergonadotropă, determinată cu mare probabilitate de epuizarea aparatului folicular ovarian (33) şi / sau de neresponsivitatea sa la stimulii gonadotropi. Uneori, ovulaţia se produce sporadic şi după menopauză, determinînd naşteri de feţi vii după 50 de ani, cu o incidenţă apreciată variabil între 1/20 000—1/35 000 născuţi-vii, intervalul de timp după menopauză ajungînd uneori pînă la 11 ani (33).

Menopauza precoce (prematură), definită ca încetarea funcţiei ovariene înainte de 40 de ani, prin epuizarea numărului de foliculi ovarieni, are toate caracterele clinice şi biologice ale menopauzei normale. Patogenia insuficienţei ovariene în aceste cazuri probabil că nu este unitară, putînd interveni, după caz, unul din următoarele mecanisme: scăderea cantitativă a aparatului folicular încă la naştere (sindrom al ovarelor paupere), accelerarea procesului de atrezie foliculară, creşterea distrugerii pre- sau postpubertare de ovocite, eventual prin procese autoimune. În sprijinul ultimei ipoteze s-a adus ca argument prezenţa în serul unora dintre cazurile de menopauză precoce a autoanticorpilor antiovocitari, anti-teacă internă, izolaţi sau asociaţi cu autoanticorpii îndreptaţi împotriva altor glande endocrine (tiroidă, paratiroide, corticosuprarenale). În cazul asocierii autoanticorpilor antiglandulari, pe lîngă insuficienţa ovariană hipergonadotropă, se asociază şi hipofuncţiile celorlalte glande endocrine afectate (1).

Menopauza indusă prin ovariectomie bilaterală sau iradiere se caracterizează prin hipogonadism hipergonadotrop, definitiv în primul caz şi cel mai adesea tranzitoriu, cu durată de 1 1/2—2 ani, în al doilea caz (33). Excreţia de estrogeni este foarte scăzută (sub 10 µg/24 de ore), unica sursă fiind cea corticosuprarenală (39, 59).

— *Neresponsivitatea aparatului folicular la stimulii gonadotropi*. cea mai puţin studiată, ar determina anovulaţii în cadrul insuficienţei ovariene cu hipergonadotropinurie moderată, amenoree primară sau secundară. Inducerea ovulaţiei cu HMG la aceste cazuri necesită doze a căror echivalenţă în FSH depăşesc de două-trei ori dozele obişnuite (aproximativ 3 000 U.I./ciclu) (1). În această categorie trebuie încadrate anovulaţiile de la extremele vîrstei reproductive şi insuficienţa tecală ovariană.

Extremele vîrstei reproductive — postpubertate şi premenopauză — sînt caracterizate prin cicluri oligoovulatorii, determinate de generarea unui semnal ovarian (estradiol) insuficient coordonat sau slab. Postpubertar incidenţa ciclurilor anovulatorii scade progresiv, odată cu o mai bună coordonare a funcţiei axului hipotalamo-hipofizo-ovarian,de la 31% între 17—19 ani, la 10% între 20—24 de ani şi la 4% între 25—29 de ani (1.) În schimb, în premenopauză incidenţa ciclurilor anovulatorii creşte progresiv de la 25% între 40—45 de ani, la 40% peste 45 de ani (33).

Insuficienţa tecală ovariană a fost individualizată recent pe baza testului dinamic de frenare a CSR cu dexametazonă şi stimulare ovariană concomitentă cu HCG. La specia umană, ţesutul tecal este indispensabil, alături de granuloasă, pentru producţia de estrogeni, iar afectarea activităţii sale determină anovulaţii prin scăderea estrogenilor, răspunzătoare în cursul sarcinii incipiente de unele cazuri de avort repetat. Acest ultim aspect, legat de activitatea tecii luteinizate, constituie dealtfel o trăsătură distinctivă între corpul galben al femeii și cel al tuturor mamiferelor inferioare (32).

— *Răspunsul inadecvat și/sau necoordonat la stimulii gonadotropi* grupează o serie de entități clinice relativ disparate încă sub raport patogenic și al încadrării.

Tumorile ovariene androgenosecretante constituie un grup heterogen sub raport histogenetic, caracterizat clinic și biologic prin apariția unui sindrom de defeminizare, care-l precedă pe cel de masculinizare. Aceste tumori determină la fetițe pseudopubertate precoce heterosexuală, iar în perioada vieții sexuale mature simptomatologia este inaugurată prin anovulație, oligo- și hipomenoree, cu episoade de menometroragii pe un endometru atrofic. Virilizarea este adeseori rapidă, intensă și difuză, mergînd pînă la modificarea morfotipului. Examenul ginecologic percepe destul de rar tumoarea ovariană unilaterală, din cauza dimensiunilor ei reduse. Biologic se găsește o creștere a 17-CS urinari de origine ovariană (androstendion, etiocolanolon), nefrenabilă cu dexametazonă, iar valorile FSH plasmatic sînt reduse, datorită efectului de *feedback* negativ al androgenilor de origine ovariană asupra eliberării hipotalamice de LRH. Celioscopia și/sau laparotomia permit vizualizarea tumorii ovariene unilaterale cu aspect uneori chistic (42). Dintre tumorile ovariene androgenosecretante fac parte: arenoblastomul, gonadoblastomul, tumorile cu celule lipoide și unele disgerminoame, tumoarea Brenner etc., precum și unele metastaze ovariene ale unor tumori primitive ale sînului, stomacului, colonului; în această ultimă situație, virilismul este atribuit unei hiperandrogenii paraneoplazice, determinată de hiperactivitatea secretorie a stromei ovariene din jurul metastazei (42, 63).

Arenoblastoamele sînt tumori rare (incidență sub 1% din tumorile solide ovariene), care provin din stroma ovariană multipotentă și apar în special la femei sub 40 de ani (70% din cazuri). În ordinea frecvenței și a apariției lor, simptomele constau în: amenoree, palparea unei mase tumorale abdominopelviene, hirsutism cu sau fără semne de virilizare (scăderea tonalității vocii, hipertrofie clitoridiană etc.). Incubarea fragmentelor de țesut tumoral cu precursori marcați arată creșterea în special a testosteronului, ceea ce explică creșterea redusă și inconstantă a eliminărilor urinare de 17-CS (22, 52). Prognosticul este dependent de forma microscopică, fiind maligne mai ales formele intermediare și sarcomatoide, care pot metastaza și/sau recidiva într-un procent apreciat variabil de diverși autori (63).

Gonadoblastoamele (gonocitom III Teter) sînt tumori androgenosecretante care apar mai ales în cazurile de intersexualitate cu sex genetic masculin și fenotip feminin. Țesutul gonadic intraabdominal este diferențiat către ovar sau testicul în numai 40% din cazuri (26, 42, 52, 63).

Tumorile cu celule lipoide includ două categorii de tumori cu origini, histogeneză, evoluție și denumiri diferite. În prima categorie sînt încadrate tumorile al căror aspect histologic amintește pe cel al corticosuprarenalei și care au denumiri foarte variate: corticosuprarenalom ectopic, hipernefrom, masculinovoblastom, tumoare a resturilor corticosuprarenaliene, luteom, androblastom difuz. Aceste tumori apar mai frecvent în cursul perioadei de maturitate (sub 50 de ani), au adesea tendință de malignizare și determină excreție urinară de 17-CS mai crescută decît tumorile din a doua categorie. Pe baza studiilor clinice, care arată că simptomele bolii Cushing sînt rareori prezente, precum și pe baza studiilor enzimatice ale ţesuturilor tumorale, care arată lipsa activităţilor 11- şi 21-hidroxilante, şi a absenţei răspunsului la ACTH şi prezenţei răspunsului la HCG, se consideră că această primă categorie de tumori cu celule lipoide nu are la origine ţesutul corticosuprarenalian, ci provine din celulele stromei ovariene (26, 52).

Cea de a doua categorie de tumori cu celule lipoide, mai frecvente după menopauză, poartă numele de tumori cu celule hilare sau tumori cu celule Leydig, pe baza asemănărilor microscopice cu celulele respective. Studiile steroidogenezei cu precursori marcaţi arată că în ţesutul tumoral este urmată calea Δ_4 şi că este prezentă activitatea 3β-steroiddehidrogenazică, ceea ce apropie celulele acestor tumori de celulele Leydig testiculare; există însă şi cazuri la care aspectul histologic este de adenom, cu numeroase formaţiuni tubulare constituite din celule Sertoli şi foarte puţin ţesut interstiţial (celule Leydig), dar la care virilizarea este marcată, deşi în celulele Sertoli nu s-a putut pune în evidenţă histochimic activitate 3 β-steroiddehidrogenazică (26).

Perturbările funcţiei corticosuprarenaliene din sindroamele Cushing sau din hiperplaziile congenitale ale CSR determină anovulaţie, tot prin interferarea de către excesul de androgeni CSR a acţiunii semnalului ovarian (estradiolul) asupra gonadostatului, la nivel periferic, la nivelul transportorului plasmatic şi/sau la nivel central.

Sindromul Cushing este caracterizat întotdeauna prin hipercortizolism şi prin prezenţa în grad variabil a semnelor de hiperandrogenism şi/sau hiperaldosteronism. În cadrul sindromului Cushing sînt cuprinse trei categorii majore de afecţiuni, bine conturate clinic, dar mai ales biologic (hipercortizolemie cu pierderea ritmului circadian, absenţa supresiunii eliminărilor urinare crescute de 17-HCS cu doze mici de dexametazonă):

— tumorile CSR benigne (adenom sau microadenom) sau maligne (carcinom), caracterizate prin niveluri plasmatice joase de ACTH şi prin autonomie secretorie, care le fac să nu răspundă la testul de supresiune cu dexametazonă în doze mari (2 mg la 6 ore);

— sindromul de secreţie ectopică de ACTH, considerat drept cea mai frecventă cauză a sindromului Cushing, de asemenea nu răspunde la testul de supresiune cu doze mari de dexametazonă, dar prezintă niveluri plasmatice crescute de ACTH; secreţia ectopică de ACTH este evidenţiată mai ales în carcinoamele pulmonare, dar şi în carcinoame pancreatice, timoame, adenoame bronşice benigne etc;

— „boala Cushing“ de origine centrală este caracterizată prin hipersecreţie adenohipofizară de ACTH supresibilă cu doze mari de dexametazonă (40).

În toate aceste afecţiuni, hiperandrogenia de origine CSR este răspunzătoare, între altele, de modificările ovariene caracterizate, în cazurile tipice, prin îngroşarea capsulei şi fibroză stromală, fără modificări chistice şi, consecutiv, anovulaţie şi amenoree (13). Un loc particular în cadrul sindromului Cushing îl ocupă sindromul Achard-Thiers, prin faptul că, indiferent dacă considerăm că este de origine centrală sau periferică, el reprezintă singura formă de panhipercorticism, denumit şi „diabet al femeilor cu barbă“, în cadrul acestui sindrom se împletesc manifestări de hipercortizolism (obezitatea, diabetul cortizolic), cu cele de hiperaldosteronism (hipertensiunea arterială şi hipokaliemia) şi de hiperandrogenism (semnele de virilizare) (14, 42).

Hiperplaziile congenitale ale CSR sînt determinate de defecte congenitale, transmise autosomal recesiv, ale sintezei unora dintre enzimele implicate în steroidogeneza CSR (Fig. 22). Toate se caracterizează prin diminuarea uneia sau a ambelor categorii majore de

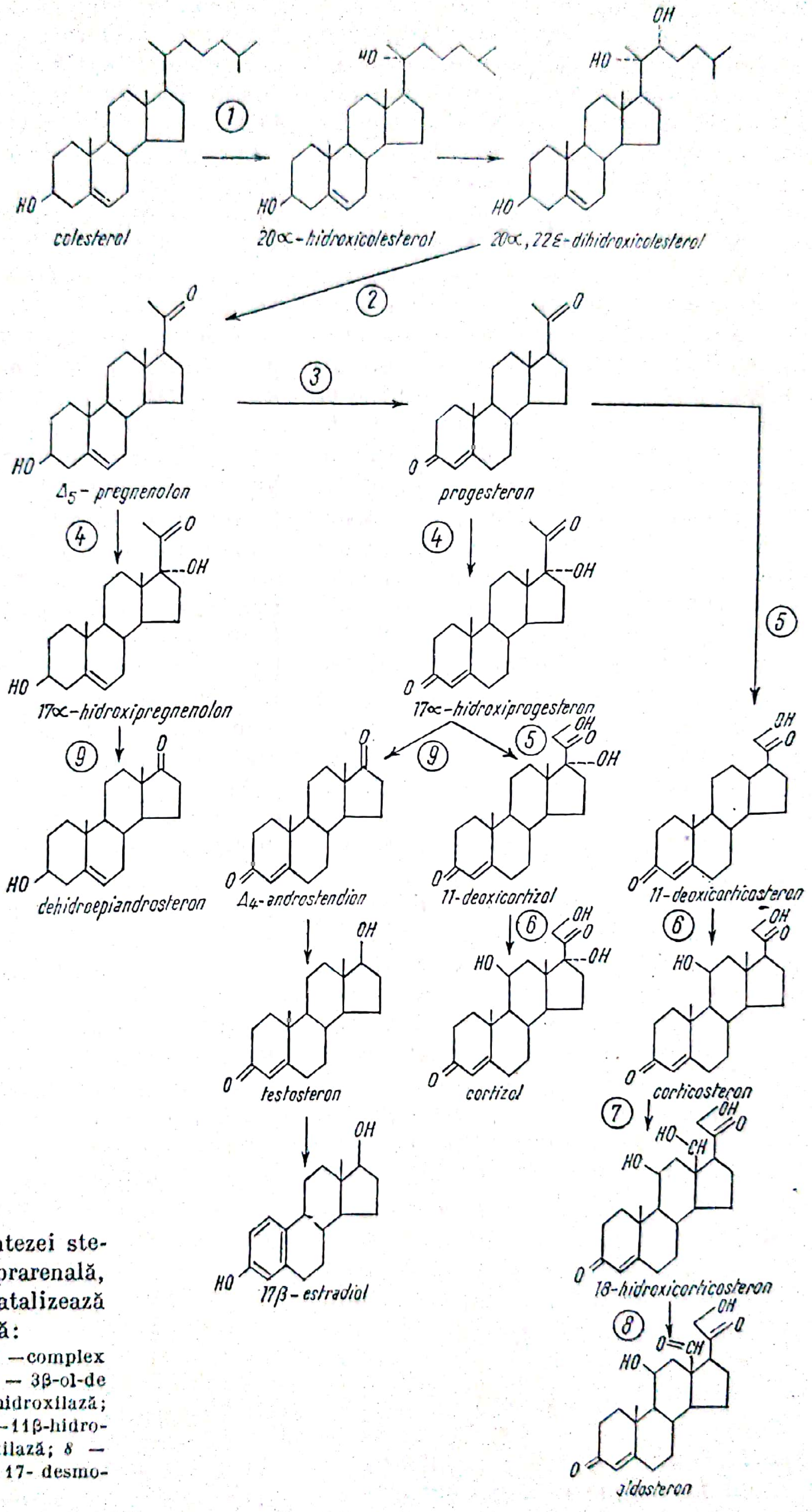

colesterol
①
20∝-hidroxicolesterol
20∝, 22ε-dihidroxicolesterol
②
Δ5-pregnenolon
③
progesteron
④
17∝-hidroxipregnenolon
④
17∝-hidroxiprogesteron
⑤
⑨
dehidroepiandrosteron
⑨
Δ4-androstendion
⑤
11-deoxicortizol
11-deoxicorticosteron
testosteron
⑥
cortizol
⑥
corticosteron
⑦
17β-estradiol
18-hidroxicorticosteron
⑧
aldosteron
HO
O
OH

Fig. 22 — Căile sintezei sterolilor în corticosuprarenală, cu enzimele care catalizează fiecare etapă:

1 — 20α-hidroxilaza; *2* — complex 20α, 22ε-desmolază; *3* — 3β-ol-dehidrogenază; *4* — 17α-hidroxilază; *5* — 21-hidroxilază; *6* — 11β-hidroxilază; *7* — 18-hidroxilază; *8* — 18-dehidrogenază; *9* — 17-desmolază.

hormoni CSR (glucocorticoizi și mineralocorticoizi), prin apariția în circulație și eliminarea urinară în cantități crescute a precursorilor colaterali etapei enzimatice blocate, precum și prin creșterea în circulație a cantității de hormoni tropi (ACTH, respectiv renină-angiotensină), avînd ca rezultat hiperplazia CSR, care poate fi observată radiologic sau intraoperator. S-au descris șase forme clinice diferite, corespunzătoare lipsei uneia dintre enzimele trunchiului comun de sinteză sterolică și determinînd, la fătul de sex feminin sau uneori postnatal, grade variabile de virilizare, cunoscute sub numele de sindrom adrenogenital (2), precum și tulburări metabolice. Vom prezenta doar acele forme cu blocaj enzimatic incomplet, care devin manifeste abia per- sau postpubertar, permițînd apariția modificărilor care duc la anovulație. Dintre formele cu revelare tardivă fac parte: deficitul parțial de 21-hidroxilază, deficitul parțial de 11β-hidroxilază și deficitul parțial de 17α-hidroxilază (1, 2, 42, 65).

Deficitul parțial de 17α-hidroxilază (11) determină perturbarea sintezei de estrogeni, androgeni și de glucocorticoizi, dar nu afectează și sinteza de mineralocorticoizi. Sub acțiunea nivelurilor crescute de ACTH, prin mecanism de *feedback* negativ, se acumulează cantități mari de 17-deoxicorticosteroizi, DOC și corticosteron. Excesul de corticosteron determină retenție de sodiu cu hipertensiune arterială consecutivă, pierdere de potasiu cu alcaloză hipokaliemică și deprimarea pînă la suprimare a secreției de aldosteron (13). În urină, 17-CS și 17-HCS sînt scăzuți. După pubertate, valorile gonadotropinelor sînt crescute pirn lipsa mecanismului de *feedback* negativ, datorită incapacității ovarelor de a sintetiza estrogeni; aceasta explică și infantilismul sexual fără semne de masculinizare.

Deficitul de 21 hidroxilază, forma cea mai frecventă de hiperplazie congenitală a CSR, este caracterizat prin tulburarea sintezei gluco- și mineralocorticoizilor, fără alterarea sintezei de estrogeni și androgeni. Creșterea compensatorie a secreției de ACTH determină, pe lîngă hiperplazie a CSR, hipersecreție de 17α-hidroxiprogesteron, cu eliminare urinară de pregnantriol, de DHEA, care determină virilizare și creșterea excreției urinare de 17-CS prin contrast cu scăderea eliminărilor de 17-HCS. Formele incomplete ale sindromului cu revelare postpubertară se caracterizează prin semne de hiperandrogenie (uneori numai hipertrofie clitoridiană) și infertilitate prin amenoree (uneori secundară), cu cicluri anovulatorii, datorită inhibiției prin androgeni a mecanismului de *feedback* pozitiv hipotalamic. În aceste forme, tratamentul cu glucocorticoizi instituit precoce, înainte de atrezia completă a foliculilor ovarieni, poate restabili fertilitatea (1).

Deficitul de 11β-hidroxilază este caracterizat prin alterarea sintezei de gluco- și mineralocorticoizi, fără alterarea sintezei de androgeni și estrogeni, cu creșterea eliminărilor urinare de 17-CS și 17-HCS, în special pe seama produșilor tetrahidro-11-deoxigenați, proveniți din catabolizarea excesului de 11-deoxicortizol și 11-deoxicorticosteron (DOC). Semnele clinice sînt cele de virilizare prin exces de DHEA corticosuprarenalian, cu anovulație, amenoree și atrofie mamară la femeia matură, în formele cu revelare postpubertară, precum și hipertensiune secundară excesului de DOC.

Ovulul sechestrat (entrapped oocyte) este o cauză de anovulație nu numai la șobolan (34) și maimuță (68), ci și la om, consecutiv stimulării cu clomifen (35.) Lipsa pontei ovulare este determinată de un defect al peretelui folicular și/sau al stimulului central și are ca efecte tulburări ale fazei progestative a ciclului ovarian, deși se produce luteinizarea foliculului. Deoarece cauza anovulației nu este precizată, încadrarea acestui sindrom în categoria anovulațiilor prin alterarea mecanismului de *feedback* pozitiv este oarecum arbitrară, deși este cert vorba de o responsivitate inadecvată a aparatului folicular la stimulii gonadotropi.

b) **Anovulațiile prin alterarea mecanismului de feedback negativ** sînt caracterizate prin niveluri sanguine crescute de estradiol, care nu scad adecvat și, de aceea, nu se produce stimularea secreției adenohipofizare de FSH, necesară pentru inițierea ciclului de maturare foliculară. Excesul de estrogeni poate fi de origine gonadică (tumori ovariene estrogenosecretante), extragonadică (tumori CSR estrogenosecretante, stres, obezitate) sau poate fi determinat de un defect de *clearance* și/sau de metabolism al estrogenilor (hipotiroidism, boli hepatice) (61).

Tumorile ovariene estrogenosecretante reprezintă aproximativ 15—20% din tumorile solide ale ovarului (52), sînt cel mai frecvent tumori cu celule granuloase și tecale și au o malignitate apreciată la 8—28% pentru tumorile cu celule granuloase și foarte redusă pentru tecoame (59). Denumirea de tumori cu celule granuloase și tecale este mai adecvată decît aceea de tumoare de granuloasă (foliculom), tecom sau luteom, deoarece producția de estrogeni nu este posibilă numai în celulele tecale sau numai în celulele granuloase, din celulele granuloasei neluteinizate lipsind sistemul enzimatic de conversie a compușilor Δ_5 în Δ_4; de aceea este logic să se presupună că în oricare din aceste tumori coexistă celule tecale și granuloase în proporție variabilă, de unde și aspectul histologic de țesut granulos, sau tecal, sau luteinizat, care a dus la denumiri diferite (26). De asemenea, majoritatea acestor tumori produc și androgeni în cantități crescute, ceea ce explică asocierea unor semne de hiperandrogenie (hirsutism, hipertrofie clitoridiană, creșterea libidoului etc.) Aceste tumori pot apărea la orice vîrstă și determină la fetițe pseudopubertate precoce, la femeia matură determină anovulație cu tulburări ale ciclurilor menstruale, caracterizate mai ales prin menometroragii (60% din cazuri), creșterea sînilor, hipertrofie uterină, iar după menopauză simptomatologia este dominată de metroragii neregulate (95% din cazuri), cu hiperplazie endometrială. Rolul acestor tumori în patogenia unor carcinoame ale corpului uterin sau a fibromatozei uterine este discutabil (26, 41).

Tumorile cu celule lipoide ale ovarului pot uneori să secrete, pe lîngă androgeni, și cantități crescute de estrogeni, cu alterarea consecutivă a semnalului ovarian de declanșare a funcției gonadostatului (52).

Tumorile corticosuprarenale feminizante sînt excepțional de rare și au manifestări diferite, în funcție de sex și vîrstă: la fetiță pot determina pseudopubertate precoce, în timp ce la femeia matură apar semne de hiperestrogenie cu gonadotropinurie scăzută, în prezența unei tumori CSR obiectivizabilă radiologic (40). Excesul de estrogeni inhibează secreția adenohipofizară de FSH necesară pentru inițierea maturării foliculare ovariene și deci este cauza anovulației.

Stresul de natură foarte variată (psihic, emoțional, fizic) determină apariția ciclurilor anovulatorii și chiar a amenoreei, tot prin intermediul CSR. Funcția CSR este stimulată, via hipotalamus-adenohipofiză, de „reacția de trezire" care apare în substanța reticulată din creierul mijlociu și anterior, foarte precoce după agresiuni (55, 64). În cadrul hiperfuncției CSR secundară agresiunilor, pe lîngă hormonii majori (gluco- și mineralocorticoizi) se secretă și cantități apreciabile de steroizi cu 19 C (androstendion), care, prin conversie periferică extragonadică, se transformă în estradiol. Prin acest mecanism se menţine crescută concentraţia sanguină a estradiolului, împiedicînd secreţia de FSH şi inducerea unui nou ciclu ovarian (61).

Obezitatea este probabil cea mai răspîndită tulburare metabolică la om, în patogenia sa fiind incriminate astăzi trei categorii de factori: depunerea excesivă de lipide, scăderea mobilizării lipidelor şi/sau scăderea utilizării lipidelor (10). Chiar în obezitățile fără afectare endocrină determinantă, este recunoscută de mult asocierea cu o incidenţă crescută a tulburărilor de ciclu menstrual şi a infertilităţii prin anovulaţie (33, 58). Astăzi, anovulaţia femeilor obeze este explicată prin prisma cercetărilor recente care au pus în evidenţă capacitatea ţesutului adipos de a converti androstendionul în estronă (56) şi, deci, prin deprimarea mecanismului de *feedback* negativ declanşator al secreţiei de FSH (61).

Nivelul sanguin al estrogenilor se poate menţine la valori crescute, inhibitoare pentru secreţia adenohipofizară de FSH, chiar dacă producţia gonadică şi extragonadică a respectivilor hormoni este normală, în situaţia în care există o tulburare a metabolizării sau a *clearance*-ului lor, cum se întîmplă în hepatopatiile grave şi în hipotiroidism (61). În *ciroza hepatică* s-a pus în evidenţă o diminuare a glucuronoconjugării steroizilor sexuali la nivelul ficatului (18), ceea ce implică diminuarea *clearance*-ului lor urinar, iar studii la animal au arătat că în afectările hepatice scade şi rata de conversiune a estradiolului în estronă (6), hormon mult mai puţin activ pe receptorii sterolici hipotalamici. În *hipotiroidism* este frecventă infertilitatea prin anovulaţie, determinată cu mare probabilitate de asocierea a minimum doi factori: pe de-o parte există, cel puţin iniţial, un defect de metabolizare a estrogenilor, argumentat de prezenţa menometroragiilor pe un endometru proliferativ hiperplazic, pentru ca ulterior să se instaleze atrofia ovariană şi amenoreea, secundare deprimării prelungite a secreţiei hipofizare de gonadotropine; pe de altă parte, în hipotiroidismul hipertireotrop trebuie incriminată în mecanismul anovulaţiei intervenţia TRH, care are acţiune unanim recunoscută de eliberare a prolactinei şi de stimulare a sistemului serotoninergic, inhibitor al eliberării LRH (29, 45).

2. *Anovulaţii prin afectarea gonadostatului (hipogonadisme centrale)*

Afectarea gonadostatului la diferitele sale niveluri constituie cauza unei categorii relativ răspîndite de anovulaţii, pe care le unificăm sub numele de hipogonadisme centrale, deoarece indiferent dacă răspunsul aparatului central de reglare este diminuat sau absent ori este crescut, rezultatul este reprezentat de absenţa ovulaţiei, însoţită sau nu de amenoree. Alterările funcţiei gonadostatului pot fi determinate de afectarea etajului său adenohipofizar, a celui hipotalamic ori suprahipotalamic. Între ultimele două categorii de afectări nu se poate face astăzi o distincţie netă şi de aceea le vom trata împreună, deoarece veriga finală o constituie alterarea, sub raport cantitativ sau sub raportul coordonării temporale, a secreţiei GnRH şi/sau a echilibrului PRH-PRIH.

a. **Anovulaţii prin afectarea etajului adenohipofizar.** Adenohipofiza, considerată pînă nu demult ca „dirijorul orchestrei endocrine“, este concepută astăzi ca un amplificator de putere pentru semnalele de control provenite din hipotalamus şi avînd ea însăşi numai o funcţie de control redusă (1). În continuare vor fi prezentate insuficienţa şi excesul de gonadotropine (FSH şi LH) globale sau izolate, precum şi insuficienţa de prolactină.

Insuficiența globală de gonadotropine apare în cadrul panhipopituitarismului primar și secundar (a se vedea „Afectările etajului hipotalamic“).

Panhipopituitarismul primar poate fi determinat de cauze multiple:

— ablația chirurgicală sau iradierea adenohipofizei pentru tumori hipofizare, cancer de sîn sau retinopatie diabetică;

— tumori nesecretante ale adenohipofizei, dintre care cea mai frecventă la copil este craniofaringiomul, iar la adult — adenomul, în special cromofob, care reprezintă peste 1/3 din adenoamele hipofizare și în majoritatea cazurilor nu există dovezi inframicroscopice, imunochimice și/sau clinice de secreție hormonală (54);

— metastaze hipofizare ale unor neoplasme primitive localizate la distanță (plămîn, sîn) sau în vecinătate (meningioame, glioame ale chiasmei optice);

— infarctul adenohipofizar reprezintă cauza cea mai frecventă a panhipopituitarismului primar la femeia matură și apare ca o complicație a șocului hemoragic din *post partum*-ul imediat; s-au mai descris cazuri rare de infarcte hipofizare și la paciente cu angioscleroză diabetică generalizată, precum și în cazuri de anemie drepanocitară. Infarctul adenohipofizar secundar șocului hemoragic din *post partum* (sindromul Sheehan) este favorizat de hipertrofia normală a adenohipofizei din cursul sarcinii, datorată în special proliferării celulelor lactotrope sub stimulul estrogenic intens și prelungit, iar factorul declanșator este reprezentat de tulburările reologice grave din sectorul microcirculației, cu agregare eritrocitară și coagulare intravasculară diseminată; un argument în acest sens este corelația dintre durata și severitatea stării de șoc, pe de o parte, și gravitatea leziunilor adenohipofizare, pe de alta. Nu se poate preciza la ora actuală importanța patogenică a spasmului arteriolelor hipofizare postulat de Sheehan. Rareori în sindromul Sheehan, pe lîngă simptomele de panhipopituitarism, se asociază și cele ale diabetului insipid (15, 49);

— procesele infiltrative și granulomatoase la nivelul adenohipofizei pot să apară în boala Hand-Schüller-Christian (histiocite încărcate cu colesterol), hemocromatoză (macrofage încărcate cu hemosiderină), granulomatoza netuberculoasă cu celule gigante, care poate afecta și tiroida și/sau corticosuprarenalele, tuberculoză sau sifilis — sînt de domeniul trecutului —, micoză, bruceloză în cazuri rarisime;

— chisturile pituitare, prin ruperea lor și umplere consecutivă cu lichid cefalorahidian, pot da, la pneumoencefalografie, aspectul de șa turcească mărită de volum, dar goală;

— tromboza de sinus cavernos, arterita temporală, anevrismul carotidian în cazuri rare;

— traumatismele cranio-encefalice ale bazei.

Semnele și simptomele panhipopituitarismului primar sînt cele de insuficiență pluriglandulară, prin afectarea glandelor ai căror hormoni tropi hipofizari sînt diminuați. Aceste simptome se instalează în ordinea următoare: insuficiența de gonadotropine (gonadele fiind cele mai sensibile la stimulii adenohipofizari), de hormon de creștere, de tirotropină, de corticotropină și de prolactină. Uneori în procesele tumorale se asociază semne și simptome de hipertensiune intracraniană și tulburări de vedere (restrîngerea cîmpului vizual). Pentru ca insuficiența pituitară să devină manifestă este nevoie ca afectarea adenohipofizei să depășească 2/3—3/4 din totalul țesutului glandular, ceea ce indică rezervele funcționale mari (1,15). Scăderea secreției de gonadotropine la femeie duce la anovulație, apoi la amenoree și, cînd este foarte marcată, la atrofie ovariană şi consecutiv la atrofia organelor cu receptori pentru steroizii sexuali (uter, vagin, sîni), scăderea pilozităţii şi a libidoului (28). Modificările de tip atrofic nu sînt însă foarte marcate, nici după hipofizectomiile totale, deoarece o concentraţie sanguină minimă de gonadotropine continuă să fie prezentă, datorită secreţiei de către resturile glandulare din interiorul osului sfenoid sau de către glandele salivare, care au origine embrionară identică (1).

Insuficienţa izolată de gonadotropine la femeie este rareori descrisă ca o cauză de anovulaţie, forma frustă a insuficienţei de FSH fiind incriminată în schimb în patogenia ciclurilor cu fază luteală scurtă.

Insuficienţa izolată totală a FSH la femeie este foarte rară şi se caracterizează prin amenoree primară, cu hipoplazie uterină şi a sînilor, iar în ovare prin prezenţa a numeroşi foliculi primordiali, foarte puţini în stadii incipiente de maturare. Estradiolul seric este nedetectabil, iar LH are de obicei valori crescute, ceea ce indică o responsivitate hipotalamică normală pentru LRH, valori frenabile prin administrare de estrogeni conjugaţi (50). Administrarea de LRH determină numai secreţie de LH, fără apariţia FSH în ser.

Ciclurile ovulatorii cu fază luteală scurtă au fost atribuite unei insuficienţe fruste izolate de FSH, pe baza rezultatelor dozărilor sanguine de hormoni sterolici şi de gonadotropine. Scurtarea vieţii corpului galben în aceste cazuri ar fi determinată de maturarea incompletă a foliculului ovarian, secundară stimulării insuficiente prin FSH, dar care permite totuşi producerea ovulaţiei sub acţiunea LH, care se secretă în cantităţi normale (53).

Insuficienţa izolată totală a LH a fost descrisă în cîteva cazuri. Originea hipofizară este atestată de absenţa secreţiei de LH după administrarea de LRH. În ovare sînt prezenţi foliculi în stadii diferite de maturare şi atrezie, fără argumente de luteinizare, deoarece în absenţa LH nu se poate produce ovulaţia.

Teoretic se poate postula existenţa unei insuficienţe de gonadotropine prin eroare înnăscută de metabolism în sinteza hipofizară a acestora, consecutiv sintetizîndu-se hormoni inactivi, în timp ce ovarele au foliculi imaturi şi responsivi în administrarea de gonadotropine exogene. Aceste gonadotropine inactive biologic ar putea eventual să fie imunoreactive, adică să dea valori normale sau crescute prin dozări radioimunologice, în schimb prezenţa lor să nu poată fi evidenţiată prin dozări biologice (1).

Insuficienţa izolată de prolactină a fost descrisă la unele femei cu agalactie *post partum* şi nu pare să afecteze ciclul ovarian (66).

Excesul global de gonadotropine nu a fost descris.

Excesul izolat de gonadotropine apare rareori în cadrul adenoamelor hipofizare secretante şi în unele tumori extrapituitare.

Adenoamele hipofizare constituie 10% din totalul proceselor intracraniene şi pe baza caracterelor histologice ele se împart în: acidofile, cu hipersecreţie de GH şi/sau de prolactină; cu celule mucoide şi hipersecreţie de ACTH şi/sau TSH; cromofobe, care par lipsite de secreţie endocrină în majoritatea cazurilor; oncocitice, care rareori au secreţie de GH (54). S-au descris tumori hipofizare cu hipersecreţie de gonadotropine la cazuri rare de hipogonadism hipergonadotrop, ceea ce a dus la ipoteza că excesul prelungit de gonadotropine ar putea determina apariţia tumorii pituitare. Experimental s-au obţinut astfel de tumori la şoareci, prin castrare precoce (15).

Tumorile extrahipofizare pot uneori secreta gonadotropine, cel mai frecvent tumorile trofoblastice, dar şi unele carcinoame bronhogene, unele teratoame şi hepatoblastome. Substanţa secretată este asemănătoare cu HCG, atît imunologic, cît și ca acțiuni biologice. Hipersecreția ectopică de prolactină a fost descrisă în cazuri rare de carcinom bronhogen sau renal, determinînd hiperprolactinemie, cu anovulație și galactoree.

Excesul izolat de LH este probabil cauza sindromului ovarelor polichistice, excesul izolat de FSH nu a fost descris încă, iar efectele excesului izolat de prolactină vor fi detaliate în cadrul afectărilor etajului hipotalamic, deoarece cel mai frecvent sînt determinate de scăderea secreției de PIF.

Sindromul ovarelor polichistice, denumit impropriu și „ovarită sclerochistică“, este diferit interpretat și încadrat în literatură. Incidența sindromului este apreciată la 1,4% din totalul laparotomiilor ginecologice, sau 0,6—4,3% din totalul infertilităților feminine (8,24). Clinic se caracterizează prin anovulație, ca semn constant după unii autori (52) și numai foarte frecvent după alții (24). Existența unor simptome și semne de ovulație probabilă este atestată la 25% din cazuri de: dismenoree (23%), curba termică bifazică (15%), prezența corpilor galbeni în ovare (22%). Alte simptome și semne sînt legate de tulburările ciclului menstrual: oligomenoree pînă la amenoree (51%), sîngerări uterine funcționale (29%), hirsutism (69%), rareori semne de defeminizare, fără sau cu virilizare (21%) și obezitate prin dereglare hipotalamo-hipofizară (41%). Ovarele au un aspect relativ caracteristic, cu modificări de volum și ale albugineei, cu numeroși foliculi chistici de dimensiuni variate și în stadii diferite de atrezie, adesea cu hiperplazie și luteinizare a celulelor tecale (60). Producția crescută de estrogeni justifică denumirea de „sindrom de estru constant“ și se manifestă prin abundența permanentă a mucusului cervical și dezvoltarea marcată a unui endometru proliferativ, uneori cu hiperplazie glandulochistică, explicînd menometroragiile ce apar la scăderi minime ale estrogenilor circulanți *(estrogen breakthrough bleeding)*. Excesul de estrogeni circulanți este determinat nu de secreția lor ovariană crescută, ci de conversiunea periferică a androgenilor de origine ovariană, proces care este mult intensificat în sindromul ovarelor polichistice (52). În acest sens pledează dozările hormonale efectuate în venele ovariene, care indică scăderi ale estradiolului și creșteri ale secreției de precursori androgenici: androstendion și DHEA, precum și faptul că frenarea CSR cu dexametazonă nu poate determina o scădere a eliminărilor urinare reziduale de androgeni la valorile normale (androstendion+etiocolanolon < 2 mg/24 de ore). Precursorii androgenici sînt transformați la periferie în testosteron (care este răspunzător de simptomele de defeminizare și de virilizare), mecanism demonstrat de creșterea ratei de producție plasmatică a testosteronului de la 230 ± 33 μg/zi la femeia normală, la 1 180 ± 310 μg/zi în sindromul ovarelor polichistice. Testosteronul provine prin conversiune periferică, din androstendion numai în proporție de 26%, față de 49% la femeia normală, ceea ce desemnează DHEA ca precursor major al său (în proporție de 76%). La rîndul său, testosteronul este convertit tot la periferie în estradiol, într-un ritm crescut, deoarece rata *clearance*-ului metabolic al testosteronului crește de la 590 ± 44 l/zi la femeia normală la 1 090 ± 140 l/zi în sindromul ovarelor polichistice (36). Excesul de androgeni circulanți, și în special de testosteron, reprezintă deci numai fracțiunea care depășește posibilitățile de conversiune periferică în estrogeni a acestor produși.

Mecanismul care determină creșterea ratei de secreție a precursorilor androgenici în ovare și adeseori și în CSR, la pacientele cu sindrom al ovarelor polichistice, este încă discutat. Incubarea fragmentelor de țesut ovarian de la paciente cu sindromul ovarelor polichistice cu precursori sterolici marcaţi a pus în evidenţă două categorii majore de tulburări în sinteza sterolică: deficienţa de 3β-ol-dehidrogenază, a cărei consecinţă este predominanţa compuşilor Δ_5—3β-ol nearomatizabili, care apar în urină ca steroizi digitoninprecipitabili (DHEA şi 3β, 17β-androstendiol) şi blocajul parţial al aromatizării, care determină acumularea de produşi din etapa anterioară (steroizi 19-oxigenaţi, androstendion şi testosteron) (24). Aceste date biochimice, coroborate cu observarea unor cazuri izolate la care s-au descris simultan în ovare şi corticosuprarenale defecte ale diferitelor sisteme enzimatice (3β-ol-dehidrogenază, 19-hidroxilază, 17-hidroxilază, sistem de aromatizare), precum şi cu cazurile în care sindromul ovarelor polichistice era asociat cu boala Cushing, cu hiperplazie congenitală a corticosuprarenalelor şi/sau numai cu hipertensiune arterială (1), au făcut ca în patogenia sindromului ovarelor polichistice să fie incriminată o eroare înnăscută de metabolism sterolic prin defect enzimatic. Dar această ipoteză este incompatibilă cu restaurarea funcţiei ovariene normale prin rezecţia cuneiformă şi cu rezultatele pozitive ale inducerii ovulaţiei cu clomifen sau cu gonadotropine, obţinute la mare parte din aceste paciente (52).

Majoritatea autorilor consideră astăzi că în patogenia sindromului ovarelor polichistice rolul major îl are dereglarea corelaţiilor ovar-gonadostat. În sprijinul acestei teorii vine observaţia că modificări morfopatologice similare apar după pubertate la şobolanca la care s-a indus estru permanent şi s-a suprimat descărcarea mediociclică de LH, împiedicînd sexualizarea hipotalamusului — postnatală la acest animal — prin injectare de testosteron în primele patru zile de la naştere; pe de altă parte, transplantarea ovarelor polichistice la o gazdă sănătoasă determină restabilirea funcţiei ciclice normale. Aceste experienţe concordă dealtfel cu datele care indică constant în sindromul ovarelor polichistice niveluri crescute de LH, peste care se suprapun mici vîrfuri nesistematizate (52). Date foarte recente aduc noi dovezi în acest sens, prin testul de frenare corticosuprarenaliană cu dexametazonă, asociată stimulării simultane gonadotropinice indirecte, via hipotalamus, cu clomifen, demonstrînd că, în timp ce în boala respectivă mecanismul de *feedback* negativ (estrogeni-FSH) este normal, mecanismul de *feedback* pozitiv (estrogeni-LH) este inoperant, din cauza unei hipersecreţii inadecvate exclusiv de LH (21). Cunoscut fiind că LH stimulează nu numai steroidogeneza ovariană, ci şi pe cea CSR, se explică de ce studiul concentraţiilor testosteronului plasmatic separat în venele ovariene şi CSR indică întotdeauna valori crescute, comparativ cu cele din sîngele periferic, hormonul avînd origine mixtă, ovariană şi CSR, cu predominanţa uneia sau alteia din cele două surse (62).

Hipersecreţia de LH ar fi determinată de un microadenom adenohipofizar, care a şi fost pus în evidenţă prin tomografii ale şeii turceşti la 41,9% din cazurile studiate; adenomectomia hipofizară a pus în evidenţă ţesut tumoral benign, cu activitate secretorie exclusiv de LH, şi a dus la vindecare clinică şi biologică în toate cazurile şi chiar la apariţia sarcinii, dovadă a restabilirii ciclurilor ovariene ovulatorii (22). Aceste date, care indică drept cauză a sindromului ovarelor polichistice hipersecreţia inadecvată de LH, ar putea justifica, în cazul cînd vor fi complet confirmate, încadrarea sindromului între cauzele de anovulaţie prin hipogonadism central.

Sindromul ovarelor polichistice nu este totuşi o entitate clinică omogenă, în cadrul său diferenţiindu-se, atît morfopatologic, cît mai ales pe baza testelor biologice, cel puţin două categorii de afectări: sindromul Stein-Leventhal şi micropolichistozele nesteiniene, între acestea existînd numeroase forme de trecere (43). Sindromul Stein-Leventhal se caracterizează celioscopic prin prezenţa ovarelor mari, indolore, cu albuginee îngroşată, sidefie şi la examenul morfopatologic printr-un aspect micropolichistic cu hipertecoză şi densitate crescută a stromei, în timp ce în polichistozele nesteiniene ovarele sînt boselate, au chisturi mai mari, superficiale şi reacţie peritoneală de vecinătate (42, 44, 60). Proba dinamică Jayle, de frenare CSR cu dexametazonă, asociată stimulării ovariene cu HCG, determină creşterea marcată a estrogenilor urinari totali, fără modificarea excreţiei de pregnandiol, în toate cazurile de sindrom al ovarelor polichistice. Dar în timp ce în sindromul Stein-Leventhal proba de frenare-stimulare determină creşteri semnificative ale fracţiunii reziduale de androgeni (androstendion + etiocolanolon) şi reducerea 17-OHCS, în polichistozele nesteiniene sînt reduse şi eliminările de androgeni reziduali (46). Proba de frenare-stimulare cu clomifen-dexametazonă indică în sindromul Stein-Leventhal un răspuns de tip „hiperplazic global“, caracterizat prin creşterea eliminărilor urinare de estrogeni totali peste 100 µg/24 de ore, de LH (dozat imunologic) peste 200 U.I./24 de ore şi de androgeni reziduali (androstendion + etiocolanolon) peste 3 mg/24 de ore, în timp ce ovaritele polichistice nesteniene diferă prin faptul că eliminările de androgeni reziduali se menţin sub 2 mg/24 de ore, caracterizînd un răspuns de tip „hiperestrogenie izolată“ (20).

b) **Anovulaţii prin afectarea etajului hipotalamic şi suprahipotalamic.** Hipotalamusul, sub influenţa etajelor superioare ale creierului mijlociu şi anterior, controlează atît descărcarea tonică a gonadotropinelor, cît şi pe cea mediociclică, prin intermediul LRH şi a sistemului PRH-PRIH (PIF). Insuficienţa LRH şi/sau afectarea sistemului PRH-PRIH (probabil cel mai des prin diminuarea PRIH sau PIF) determină numeroase cazuri de anovulaţie, cu sau fără amenoree, după cum este alterată numai descărcarea mediociclică de LRH sau şi cea tonică. Aceste perturbări pot fi puse în evidenţă şi pot fi deosebite de cele de cauză adenohipofizară prin testul dinamic de frenare CSR cu dexametazonă şi stimulare a eliberării hipotalamice de LRH cu clomifen: în răspunsul de „tip hipotalamic“ după testul dinamic apare o creştere a excreţiei urinare de estrogeni (pînă la 100 µg/24 de ore) şi de LH (peste 100 U.I./24 de ore), iar fracţiunea reziduală a sterolilor de origine CSR se menţine normală (sub 2 mg/24 de ore), în timp ce în răspunsul de „tip hipofizar“ (hipogonadism „înalt“), LH rămîne nedetectabil, estrogenii sînt reduşi la urme, iar sterolii de origine CSR (androstendion şi etiocolanolon) sînt frenaţi în mod normal (20). Disponibilitatea de LRH pentru studii clinice permite, pe de o parte, să se aprecieze rezerva actuală de gonadotropine a adenohipofizei şi, pe de altă parte, să se individualizeze cazurile de anovulaţii responsive la LRH, în care tulburarea este hipotalamică sau suprahipotalamică (5, 9, 37, 57).

Anovulaţiile de cauză hipotalamică sînt adeseori însoţite de amenoree şi pot fi împărţite în anovulaţii (amenoree) prin panhipopituitarism secundar, prin insuficienţă de LRH şi/sau prin alterarea sistemului PRH-PRIH.

Panhipopituitarismul secundar este determinat de leziuni hipotalamice care alterează sinteza de peptide de eliberare şi/sau de inhibiţie a eliberării hormonilor adenohipofizari sau de cauze care afectează transportul acestor neuropeptide prin sistemul port către adenohipofiză. Între cauzele panhipopituitarismului secundar se includ:

— tumorile supraselare (craniofaringioame, glioame optice etc.);

— traumatismele cranio-cerebrale;

— meningitele și/sau meningoencefalitele bazale;

— hidrocefalia;

— malformațiile congenitale;

— granulomatoza din cadrul sarcoidozei sau histiocitozei;

— alterările degenerative din cadrul sindromului Lawrence-Moon-Biedl.

În majoritatea acestor situații se produce o scădere globală a secreției de hormoni adenohipofizari, care determină semne și simptome de panhipopituitarism, cu excepția prolactinemiei, care este crescută prin defrenare. Această trăsătură, alături de responsivitatea normală la administrarea exogenă de LRH sau TRH, permite diagnosticul diferențial cu panhipopituitarismul primar (15).

Insuficiența LRH, izolată sau însoțită și de scăderea altor neurohormoni hipotalamici, se întîlnește într-o categorie de anovulații însoțite de obicei de amenoree: amenoreea psihogenă, amenoreea din anorexia nervoasă, amenoreea sau anovulația din sindromul Kallman, pseudociesisul, amenoreea după tratamentul cu preparate estro-progestative (*postpill amenorheea*).

Amenoreea psihogenă este determinată de stresuri psihice foarte variate: detenția, schimbarea bruscă a condițiilor de viață și/sau muncă, stările emoționale puternice etc. Același tip de amenoree apare și în psihopatii: 1/3 din bolnavele cu schizofrenie sau cu psihoze maniacale în fază depresivă sînt amenoreice (1). Detenția în lagăre determină amenoroee înainte de a începe scăderea ponderală: 60% devin amenoreice din prima lună și la 94% dintre cazuri ciclurile menstruale reapar în următoarele 18 luni, în ciuda continuării privațiunilor și pericolului. Chiar dacă nu se instalează amenoreea, apar tulburări de ciclu menstrual de tip oligomenoree cu anovulație, prin abolirea descărcării mediociclice de LH și, secundar, curbe termice bazale monofazice și lipsa modificărilor secretorii pe biopsiile de endometru. Deficiența de estrogeni, cu modificări consecutive de tip atrofic, este secundară scăderii secreției tonice de FSH și apare în cazurile cu afectare mai avansată (51).

Anorexia nervoasă determină amenoree în cadrul curelor de slăbire drastice și fără control medical, în special la femei tinere. Amenoreea se instalează de obicei înainte de debutul scăderii ponderale, deci nu poate fi implicat factorul nutrițional. În afară de amenoree și atrofie genitală, prin diminuarea eliberării mediociclice și tonice de LRH, nu apar alte tulburări endocrine, deși vărsăturile, lipsa apetitului și tulburările comportamentale pot sugera hipopituitarismul.

Sindromul Kallman este hipogonadismul hipogonadotrop cu anosmie, caracterizat prin amenoree primară, infantilism sexual, cariotip normal, gonadotropine serice nedozabile, ceea ce indică absența secreției lor adenohipofizare. Adenohipofiza este responsivă la LRH, iar ovarele la gonadotropine exogene, în timp ce clomifenul nu poate declanșa secreția de LRH (61). Este posibil ca același tip de tulburare suprahipotalamică (probabil în sistemul limbic), dar în formă frustă, să fie implicată și în anovulațiile din unele amenoree sau oligomenoree secundare, deoarece s-a constatat că 20% și, respectiv, 13% din ele sînt asociate cu hiposmie, în timp ce incidența acesteia la populația generală este de numai 0,4% (51). În cazurile de sindrom Kallman — formă frustă — clomifenul este adeseori eficient.

Pseudociesisul (pseudosarcina) este o formă de amenoree neurogenă care apare cel mai des către extremele perioadei fertile — postpubertar și în premenopauză. Simptomatologia clinică constă în: distensie abdominală prin obezitate și/sau constipație, retenție de urină sau contractură a diafragmului, lordoză, senzație de mișcări fetale în luna a IV-a sau a V-a, prin contracții ale musculaturii abdominale sau prin mișcări intestinale; grețuri și vărsături; modificări ale sînilor, cu creștere de volum, pigmentare și uneori secreție lactată sau de colostru, determinată de hipersecreția de prolactină, foarte frecvent, dar nu obligatoriu, amenoree. Sindromul este determinat probabil de persistența prelungită a corpului galben prin hipersecreție tonică de LH și secreție normală de FSH. Estrogenii sînt în limite normale, dar există o hipersecreție de progesteron, care determină modificările secretorii ale endometrului și înmuierea colului. Mecanismul hipersecreției prelungite de LH și prolactină nu este precizat, dar trebuie incriminate modificări la nivelul mediației monoaminergice hipotalamice, cu hipersecreție consecutivă tonică de LRH și diminuarea secreției de PIF, deoarece pseudociesisul apare la femei care doresc foarte mult sau se tem foarte mult de o eventuală sarcină (51).

Amenoreea după ingestia de contraceptive estro-progestative (postpill amenorrhea) este o tulburare iatrogenă determinată de efectul hipotalamic al respectivelor produse de inhibiție a eliberării clonice (mediociclice) de LRH și apare la aproximativ 0,2% din femeile care iau contraceptive orale, după încetarea administrării. Incidența ei este crescută la femeile cu istoric de cicluri menstruale neregulate: 35—41% din femeile care fac amenoree după „pilulă" au în istoric neregularități menstruale (47).

Insuficiența PIF (și/sau excesul de PRH) determină hipersecreție de prolactină, care produce galactoree și adeseori cicluri anovulatorii. Hiperprolactinemiile apar în numeroase situații, care au fost clasificate astfel (modificat după 16 și 17):

1. Fiziologice: în timpul sarcinii și în *post partum*, sub influența hiperestrogeniei și, respectiv, a scăderii rapide a nivelului de estrogeni și progesteron în post-partum; la nou-născut, consecutiv dispariției inhibiției hipofizare pe care o exercită pasajul transplacentar al hormonilor materni în cursul sarcinii.

2. Patologice:

a) hipofizare: tumori hipofizare secretante de prolactină (cel mai adesea adenoame acidofile cu secreție de GH și/sau prolactină), boala Cushing;

b) hipotalamice și suprahipotalamice: hipopituitarismele secundare, parkinsonism postencefalitic, tumori pineale;

c) tiroidiene: hipotiroidisme primare cu hipersecreție de TRH sau hipertiroidisme prin hipersecreție de TRH (boala Basedow) datorate excesului de TRH, care are acțiune PRH sau de sensibilizare a adenohipofizei la PRH hipotalamic;

d) tumori extrapituitare producătoare de prolactină (carcinom bronhogen, hipernefrom) (66);

e) tumori estrogenosecretante: ovariene sau rareori corticosuprarenaliene, cariocarcinoame testiculare.

3. Iatrogene: induse de droguri (fenotiazine, produsul estrogenic din contraceptivele orale estro-progestative, alcaloizii din *Rauwolfia*, Imipramină, Haloperidol, metil-DOPA, Sulpiridă, Metoclopramidă etc.).

Toate cauzele patologice de hiperprolactinemie pot determina galactoree, care mai poate apărea în plus și sub acțiunea unor factori locali: chirurgie toracică, traumatisme ale peretelui toracic anterior, herpes zoster toracic.

Hiperprolactinemia, chiar neînsoțită de galactoree, produce sau se însoțește destul de frecvent de cicluri anovulatorii, cu sau fără amenoree: hiperprolactinemia ar fi prezentă în 12,5% din cazurile de amenoree. Ca indicatori pentru *sindromul anovulator hiperprolactinemic* trebuie considerați următorii parametri: sîngerările după administrarea de gestageni, nivelurile subnormale sau normale ale estradiolului seric, neresponsivitatea la clomifen și lipsa vîrfurilor clonice de LH (12).

Corelația dintre diminuarea secreției de PIF răspunzătoare de hiperprolactinemie și diminuarea secreției de LRH răspunzătoare de ciclurile anovulatorii este explicată astăzi prin intricarea mecanismelor monoaminergice de control al eliberării peptidelor hipotalamice. Secreția de prolactină este controlată de un mecanism inhibitor (prin stimularea PIF), catecolaminergic, și unul stimulator (prin inhibiția PIF), serotoninergic, care inhibează eliberarea de LRH. În sprijinul acestei ipoteze vin studiile pe voluntari, care demonstrează că perfuzia de L-triptofan, precursor al sintezei de serotonină, determină pe de-o parte creșterea prolactinemiei, iar pe de alta, diminuarea nivelurilor serice ale LH și FSH (45).

Corelațiile centrale dintre mecanismele de control ale secreției de prolactină și gonadotropine explică o serie de sindroame clinice cunoscute de mai mult timp:

— sindromul Chiari-Frommel, constituit din lactație persistentă, amenoree și atrofie genitală, apărute de obicei *post partum;*

— sindromul Argonz-del Castillo sau sindromul Albright-Forbes, în care galactoreea și ciclurile anovulatorii apar nelegate de sarcină, cu sau fără amenoree; în 50% din cazuri, sindromul este determinat de o tumoare hipofizară (adenom cromofob, cel mai adesea).

Fiziopatologia ciclului menstrual

Ciclul menstrual normal al femeii mature este un indicator relativ fidel al echilibrului dinamic dintre ovare și gonadostat, datorită sensibilității receptorilor uterini la variația concentrațiilor sanguine ale hormonilor ovarieni. De aceea, perturbările funcției cuplului ovare-gonadostat se repercutează precoce asupra ciclului menstrual, ale cărui alterări constituie un semnal de alarmă ușor de înregistrat, atît de pacientă, cît și de medic. Dar perturbările ciclului menstrual pot fi provocate și de o serie de afecțiuni proprii uterului sau căilor genitale, independente de ciclul ovarian, deci fără determinism hormonal important, și care pot afecta funcția reproductivă a femeii fără alterarea celei endocrine. În continuare vor fi discutate pe scurt tulburările ciclului menstrual prin deficit — oligomenoree pînă la amenoree și hipomenoree — și prin exces — polimenoree și hipermenoree. Tot în cadrul tulburărilor prin exces vor fi prezentate hemoragiile uterine disfuncționale și metroragiile de cauză locală, uterină.

Amenoreea este absența sîngerării menstruale, care poate fi: *primară*, cînd menarha a întîrziat să apară pînă la 16 ani, dacă sînt afectate creșterea și apariția caracterelor sexuale secundare, și pînă la 18 ani, dacă creșterea și apariția caracterelor sexuale secundare au fost normale; *secundară*, cînd ciclurile menstruale au fost prezente, dar au încetat de un interval de timp echivalent cu lungimea a trei cicluri.

Oligomenoreea desemnează scăderea frecvenței menstruațiilor, cu creșterea consecutivă a lungimii ciclurilor peste 35 de zile, și pune probleme de patogenie, diagnostic și tratament asemănătoare cu amenoreea secundară, motiv pentru care enumerarea cauzelor se va face împreună cu cele de amenoree. În funcție de etiologie, amenoreele pot fi determinate de alterări uterine sau ale căilor genitale, alterări ovariene, hipofizare, hipotalamice sau suprahipotalamice, endocrine, extragonadice sau în cadrul unor boli generale.

1. *Amenoreele uterine* se caracterizează prin absența răspunsului la administrarea exogenă de progestageni (Medroxiprogesteron 10 mg/zi × 5 zile), chiar dacă s-a făcut pretratament estrogenic (estrogeni conjugați 1,25 mg/zi × 21 de zile). Ele pot fi determinate de:

1/ absența uterului, a cavității uterine (sindrom Mayer-Rokitansky-Küstner) sau numai a endometrului. Acest tip de amenoree uterină trebuie diferențiat de falsele amenoree (criptomenoree) determinate de atrezia cervicală, vaginală sau himeneală și care determină hemoperitoneu, hematometrie sau hematocolpos;

2/ sindromul de feminizare testiculară (46 XY) poate pune problema diagnosticului amenoreei, deoarece deși pacientul genotipic este bărbat (46 XY), fenotipic este femeie;

3 dispariția cavității uterine prin distrugerea endometrului (sindrom Asherman), secundară traumatismului prin chiuretaj abraziv *post partum* sau *post abortum*, ori leziunilor endometriale determinate de tuberculoză, schistosomiază, gonoree etc;

4/ metroza de receptivitate (sindromul Moricard), prin defect al receptorilor sterolici endometriali;

5/ *silent menstruation*, produsă de scăderea redusă cantitativ și lentă în timp a nivelului sanguin al estrogenilor, astfel încît, deși ciclurile morfofuncționale ovariene sînt prezente, nu se poate declanșa descuamarea menstruală a endometrului.

2. *Amenoreele ovariene* se caracterizează prin răspuns pozitiv (sîngerare) la administrarea exogenă de progestageni (Medroxiprogesteron 10 mg/zi × 5 zile), precedată sau nu de tratament estrogenic (estrogeni conjugați 1,25 mg/zi × 21 zile), și prin gonadotropine serice și urinare crescute, în cazul insuficiențelor ovariene. Amenoreele ovariene pot apărea în:

1) condiții fiziologice: înainte de pubertate, după menopauză, *post partum* și *post abortum;*

2/ agenezii gonadale, disgenezii gonadale pure (sindrom Turner) sau prin mozaicisme;

3/ hipoplazie ovariană;

4/ menopauză precoce sau menopauză indusă;

5/ tumori ovariene estrogeno- și/sau androgenosecretante.

3. *Amenoreele hipofizare* se caracterizează prin gonadotropine serice și urinare scăzute (cu excepția celor prin hipersecreție pituitară sau extrapituitară inadecvată de gonadotropine — tumorile extrapituitare gonadotropinosecretante) și prin răspuns negativ la administrarea exogenă de LRH. Ele pot apărea în:

1) panhipopituitarismele primare;

2) hipersecreția de GH STH (acromegalie), 3) de ACTH (boală Cushing și sindroame Cushing prin secreție ectopică de ACTH), 4) de LH (sindrom al ovarelor polichistice);

5) hiposecreția izolată de LH sau FSH.

4. *Amenoreele hipotalamice și/sau suprahipotalamice* se caracterizează prin gonadotropine serice și urinare scăzute (excepție pseudociesisul), răspuns pozitiv la administrare exogenă de LRH și adeseori la administrare de clomifen; ele pot să apară în cadrul următoarelor sindroame:

— panhipopituitarisme secundare;

— amenoreea psihogenă;

— anorexia nervoasă;

— amenoreea cu tulburări de olfacție: forma completă (sindromul Kallman) sau forme fruste;

— amenoreea după ingestia de pilule estro-progestative în scop contraceptiv *(postpill amenorrhea);*

— amenoreea prin hiperprolactinemie cu sau fără galactoree.

5. *Amenoreele de cauză endocrină extragonadică* sînt însoţite de tulburări caracteristice afectării altor glande endocrine şi pot să apară în:

— boli CSR: sindroamele Cushing cu ACTH crescut, hiperplaziile congenitale ale CSR;

— boli tiroidiene: hipertiroidism, hipotiroidism.

6. *Amenoreele din bolile generale:* neoplasme avansate cu caşexie, diabet juvenil consumptiv, obezitate avansată etc.

Hipomenoreea este diminuarea cantitativă a fluxului menstrual şi reprezintă de obicei o etapă evolutivă care precedă oligomenoreele şi amenoreele, în special pe cele de cauză uterină.

Polimenoreea este scăderea duratei ciclurilor menstruale sub 21 de zile şi ea poate fi determinată de cauze ovariene (congestia ovariană activă sau pasivă din inflamaţiile pelviene, endometrioza ovariană etc.) sau de dereglarea sistemului ovare-gonadostat (33). Polimenoreele în care este scurtată faza foliculară a ciclului ovarian sînt cele mai frecvente şi de obicei nu sînt însoţite de afectarea fertilităţii, în timp ce polimenoreele prin scurtarea fazei progestative a ciclului ovarian sînt mai rare şi se însoţesc foarte frecvent de infecunditate (59).

Hipermenoreea (menoragia) este creşterea duratei (peste 8 zile) şi/sau a fluxului menstrual şi este determinată mai ales de cauze uterine sau cauze generale care afectează echilibrul fluido-coagulant al sîngelui şi, în mai mică măsură, de afectările sistemului ovare-gonadostat (59);

— cauzele uterine sînt reprezentate de tumorile (fibroame, adenomioză) care afectează contractilitatea — element activ în hemostaza endometrială — şi care întreţin o congestie activă sau pasivă a uterului;

— cauzele generale sînt reprezentate de alterările mecanismelor hemostatice şi/sau fibrinolitice normale din: afectările cantitative sau calitative ale trombocitelor, ale factorilor de coagulare şi/sau ale vaselor.

Perturbările secreţiei sterolilor sexuali pot avea rol declanşant şi/sau agravant asupra alterărilor hemostazei la nivelul endometrului. Un loc particular în acest cadru îl ocupă menoragiile prin prelungirea descuamării endometriale, apărute pe un endometru care îşi păstrează caracterele secretorii şi după cinci-şapte zile de sîngerare; prezenţa simultană a pregnandioluriei în timpul sîngerării arată că la pacientele respective persistă corpul galben, dar scurtarea intervalului de timp dintre ovulaţie şi apariţia sîngerării demonstrează că aceasta nu este determinată de faza progestativă prelungită, ci de incapacitatea corpului galben de a menţine un endometru secretor normal (19).

Hemoragiile uterine disfuncţionale sînt definite ca tulburări prin exces ale ciclului menstrual care apar în cadrul ciclurilor anovulatorii. Sub raport teleologic, ciclul endometrial este destinat asigurării optime a supravieţuirii embrionului în stadiile precoce de dezvoltare; eşecul atingerii acestui obiectiv este urmat de descuamare şi apoi de refacerea unui edificiu endometrial. Fluxul menstrual normal se caracterizează prin:

— declanşarea şi oprirea cvasisimultană în tot endometrul, sub influenţa unei secvenţe precise de modificări hormonale;

— stabilitatea structurală a endometrului, care face ca dezintegrarea sa ischemică să fie ordonată şi progresivă sub acţiunea undelor ritmice de vasoconstricţie de durată crescîndă;

— declanşarea prelungită, sub influenţa aceloraşi unde de vasoconstricţie, a secvenţei de modificări care declanşează hemostaza locală.

Hemoragiile uterine disfuncţionale sînt determinate de absenţa caracteris-

Moldovan R.

ticilor endometriale care determină în mod normal autolimitarea sîngerării: descuamarea se face pe porţiuni, deci nu mai este un proces generalizat şi, de aceea, este prelungită în timp; ţesutul adenomatos hiperplazic este foarte fragil, deci îşi pierde stabilitatea funcţională datorită stimulării neregulate şi, în sfîrşit, vasoconstricţia nu mai apare ritmic, astfel încît nu se mai declanşează, sau se declanşează deficitar, mecanismul hemostatic local, endometrial. Aceste modificări apar în următoarele situaţii:

— sîngerări prin scăderea bruscă a estrogenilor *(estrogen withdrawal bleeding)*, după ooforectomie bilaterală, iradierea foliculilor maturi sau întreruperea administrării de estrogeni la o femeie castrată;

— sîngerare prin nivelurile crescute ale estrogenilor *(estrogen breakthrough bleeding)*, prezente pe o durată de timp prelungită, determină perioade de amenoree urmate de sîngerări acute şi adeseori profuze. Aşa se întîmplă la extremele vîrstei fertile — postpubertar şi în premenopauză — prin imaturitatea axului gonadostat-ovare, în sindromul ovarelor polichistice, în tumorile ovariene estrogenosecretante, în obezitate, hepatopatii cronice grave etc.

Nivelurile crescute de estrogeni induc hiperplazie endometrială, hiperplazie adenomatoasă, uneori ajungînd în timp pînă la atipii şi carcinoame endometriale. Absenţa progestagenilor ca factori limitanţi ai creşterii face ca aparatul glandular şi vascularizaţia mult dezvoltate ale endometrului să nu aibă un suport stromal suficient şi, de aceea, ţesutul este deosebit de fragil, cu scuamări superficiale neregulate şi sîngerări abundente (61);

— scăderea rapidă a progestagenilor *(progesterone withdrawal bleeding)* apare după înlăturarea operatorie a corpului galben şi stă la baza testului de declanşare a sîngerării după administrarea de progestageni (testul Kaufmann). Sîngerarea survine numai pe un endometru pregătit în prealabil de estrogenii endogeni sau exogeni şi apare după întreruperea progestagenilor, chiar dacă se continuă administrarea de estrogeni în dozele obişnuite; pentru a împiedica sîngerarea sînt necesare, în aceste condiţii, doze de estrogeni de 10—20 de ori mai mari;

— nivelurile crescute ale progestagenilor *(progesterone breakthrough bleeding)* determină sîngerare numai dacă raportul cantitativ progesteron/estrogeni este foarte mare: în absenţa unei cantităţi suficiente de estrogeni, progesteronul în cantităţi mari produce sîngerări intermitente, de durată variabilă. Acest mecanism explică sîngerările care apar în cazul utilizării, în scop contraceptiv, a preparatelor estro-progestative cu conţinut prea mic în estrogeni, în cazurile cu hipoestrogenie endogenă, sau a administrării de progestageni cu acţiune lentă (preparate *depôt*).

Hemoragiile de cauză locală uterină (metroragii) apărute în afara sarcinii (nu intră deci în discuţie hemoragiile de implantare, cele prin avort, tumori trofoblastice şi sarcinile ectopice), pot fi determinate de:

— malformaţii uterine;

— modificări de poziţie (retroversie fixă), care determină sîngerare prin fenomenele inflamatorii pelviene asociate;

— corpi străini intrauterini: dispozitive contraceptive intrauterine, manevre endouterine etc.;

— inflamaţii acute (metrite, salpingo-ovarite, subinvoluţie uterină prin resturi placentare infectate *post abortum* sau *post partum)* sau cronice (tuberculoză endometrială);

— tumori benigne ulcerate (adenomiom submucos, polipoză uterină etc.) sau maligne (neoplasm de corp uterin).

Fiziopatologia sterolilor ovareni

Mecanismele care determină alterarea într-un sens sau în celălalt a concentraţiei sanguine a celor trei categorii majore de hormoni sterolici ovarieni au fost discutate anterior. Aici vom trece în revistă, pe scurt, principalele modificări clinice care apar în respectivele alterări, cu specificarea că ele apar rareori izolate, cel mai adesea asociindu-se.

Hipoestrogenia determină la femeia matură modificări de tip regresiv ale caracterelor sexuale primare şi secundare, asemănătoare cu cele care apar la climacteriu.

Hiperestrogenia este relativ frecventă la femeia matură şi poate fi: *absolută*, cînd nivelul sanguin al estrogenilor este crescut prin hiperproducţie gonadică sau extragonadică, prin scăderea metabolismului şi/sau a *clearance*-ului lor, sau indusă iatrogen, şi *relativă*, cînd nivelul sanguin al estrogenilor este normal, dar este crescut raportul estrogeni/progesteron, prin lipsa sau defectul funcţional al corpilor progestativi. Hiperestrogenia adultei determină:

— hipertrofie uterină, hipermenoree, hemoragii hormonale disfuncţionale şi/sau amenoree; după unii autori, în aceste cazuri ar exista o incidenţă crescută a fibromatozei uterine;

— turgescenţa organelor genitale externe;

— col întredeschis şi secreţie permanentă de mucus cervical;

— hipertrofie parcelară a acinilor glandelor mamare (mastoză chistică);

— modificări funcţionale neuropsihice (labilitate, anxietate etc.), cardio-vasculare, digestive, hepato-biliare, urinare etc. (a se vedea „Sindromul premenstrual").

Hipoluteinia (hipoprogesteronemia) apare în anovulaţii prin lipsă de dezvoltare sau în defecte funcţionale ale corpului progestativ şi se manifestă prin semne şi simptome de hiperestrogenie relativă.

Hiperluteinia (hiperprogesteronemia) apare în cazul persistenţei prelungite a unui corp galben de obicei chistic (chisturile luteinice) sau este indusă iatrogen şi se caracterizează prin:

— amenoree cu perioade de metroragii *(progesterone breakthrough bleeding)*;

— hipertrofia glandelor mamare;

— citologie vaginală hormonală cu aspect asemănător celui din sarcină.

Hipoandrogenia la femeia matură nu a fost descrisă, datorită producţiei suficiente de androgeni de către CSR, chiar în absenţa ovarelor.

Hiperandrogenia la femeia matură poate fi determinată de cauze multiple, care au fost discutate anterior („Fiziopatologia ovulaţiei"), precum şi iatrogen. În funcţie de gravitate, modificările clinice sînt caracterizate prin hirsutism, semne de defeminizare şi semne de masculinizare (42).

— Hirsutismul trebuie diferenţiat de hipertricoză, care este excesul de păr în zonele constituţional normale, şi care este cel mai adesea constituţional. Hirsutismul implică apariţia pilozităţii de tip testoid (peri duri şi denşi), în regiuni care la femeie sînt în mod normal glabre şi care sînt electiv masculine (mustaţă, barbă, favoriţi, pe spate, umeri, regiunea intermamară şi perimamelonară, linia ombilico-pubiană, perianal, interfesier, coapse, faţa dorsală a mîinilor şi picioarelor). Ea se poate însoţi şi de depilarea tipic testoidă a golfurilor temporale, de modificarea liniei de inserţie a părului la ceafă şi pube.

— Semnele de defeminizare apar precoce şi se manifestă prin cicluri anovulatorii, cu oligoamenoree, pînă la amenoree.

— Semnele de masculinizare sînt caracterizate prin: hipertrofie clitoridiană, care merge pînă la aspectul peniform, pigmentarea şi mărirea labiilor mari, care pot lua aspect de burse, atrofie uterină, hipertrofie a sînilor. În hiperandrogeniile grave, modificările merg pînă la modificarea morfotipului: dispunerea țesutului adipos în partea superioară a trunchiului, dezvoltarea musculaturii, modificări cutanate, cu acnee și seboree, îngroșarea vocii, modificări psihice și de libido.

Bibliografie selectivă

1. ABRAHAM G. E., MARSHALL J. R., DAANE T. A. — În vol.: „Pathophysiology of gestation" (sub red. Assali N. S., Brinkman C.R.), vol. I, Academic Press, New York-London, 1972, p. 1—61.
2. ALESSANDRESCU D., TEODORU G., CONSTANTINESCU A., SZATMARY P., ROTARU M., NADLER CLARETTE — *Obstet. și Gin ec.*, 1972, *20*, 6, 695—706.
3. ALESSANDRESCU D., DUMITRU I., NIȚULESCU D. — *Obstet. și Ginec.*, 1975, *23*, 3, 277—286.
4. ALESSANDRESCU D., TEODORU G. C., CONSTANTINESCU A., BEDIVAN M., BADEA LUCIA — *Obstet. și Ginec.*, 1976, *24*, 3, 199—210.
5. AONO T., MINAGAWA J., KAWAMURA K. — *Folia endocr. jap.*, 1972, *48*, 8, 552—553; 578—587.
6. BECKMANN D., BRAUER H. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1974, *75*, suppl. 184, 30.
7. BENEDIKTOV I. I., SKORNYAKOVA M. N. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 6, 10—14.
8. BESKROVNAYA N. I. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 7, 50—54.
9. BETTENDORF G. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 168—169.
10. BIERMAN E. L., GLOMSET J. A. — În vol.: „Textbook of endocrinology" (sub red. Williams R.H.), ed. a V-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 890—937.
11. BIGLIERI E. G., HERRON M. A. — *J. clin. Invest.*, 1966, *45*, 1 946.
12. BOHNET H. G., DAHLEN H. G., SCHNEIDER H. P. G. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 26.
13. BONDY P. K. — În vol.: „Duncan's diseases of metabolism", vol. II — „Endocrinology" (sub red. Bondy P.K., Rosenberg L.E.), ed. a VII-a, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 1 105—1 180.
14. BOTELLA-LLUSIA J. — Endocrinology of women, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1973.
15. DAUGHADAY W. H. — În vol.: „Textbook of endocrinology" (sub red. Williams R.H.), ed. a V-a, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 31—79.
16. DEWHURST C. J. — În vol.: „The year book of obstetrics and gynaecology — 1973" (sub red. Greenhill J.P.), Year Book Med. Publishers Inc., Chicago, p. 193—202.
17. EDWARDS C. R. W., BESSER C. M. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1974, *3*, 3, 475—505.
18. ENGELHARDT D., UNTERBURGER P., HAHN K., EISENBURG G. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 58.
19. FOX H. — În vol.: „Postgraduate obstetrical and gynaecological pathology" (sub red. Fox H., Langley F.A.), Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sydney-Braunschweig, 1973, p. 115—146.
20. GELLER S., SCHOLLER R. — *Gynec. Obstet. Biol. Reprod.*, 1975, *4*, 6, 884.
21. GELLER S., SCHOLLER R. — *Nouv. Presse med.*, 1976, *5*, 15, 973—974.
22. GELLER S., AYME Y., LEMASSON C., KANDELMAN M., GRISOLI F., SCHOLLER R. — *Nouv. Presse méd.*, 1976, *5*, 23, 1 492.
23. GEMZELL C. — În vol.: „Clinical Application of Human Gonadotropins" (sub red. Bettendorf G., Insler V.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, p. 1—5.
24. GOLDZIEHER J. W. — În vol.: „Advances in obstetrics and gynecology" (sub red. Marcus S.I., Marcus C.C.), vol. I, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1967, p. 354—371.
25. GOLDENBERG R. L., GRODIN J. M., RODBARD D., ROSS G. T. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1973, *116*, 12, 1 003—1 012.
26. GOVAN A. D. T. — În vol.: „Postgraduate obstetrical and gynaecological pathology" (sub red. Fox H., Langley H.), Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sidney-Braunschweig, 1973, p. 245—258.
27. GUINET P. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1966, *16*, 31, 4 165—4 180.
28. HALL R., ANDERSON J., SMART G. A., BESSER M. — Fundamentals of

clinical endocrinology, ed. a II-a, Pitman Medical, 1974.

29. INGBAR S.H., WOEBER K.A. — În vol.: „Textbook of endocrinology" (sub red. Williams R. H.), ed. a V-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 95—232.

30. INSLER V. — În vol.: „Clinical application of human gonadotropins" (sub red. Bettendorf G., Insler V.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, p. 1—5.

31. IONESCU B., SIMIONESCU N., MAXIMILIAN C. — *Folia endocr. (Roma)*, 1967, *1*, 1, 48—55.

32. JAYLE M.F., PALMER R. — *Int. J. Fertil.*, 1973, *18*, 1, 33—43.

33. JEFFCOATE T.N.A. — Principles of gynaecology, ed. a III-a, Butterworth Co., London, 1967.

34. JONES E. C., KROHN P. L. — *J. Endocr.*, 1961, *21*, 469.

35. JONES G. S., MAFFEZZOLI R. D., SCOTT C.A., ROSS G.T., KAPLAN G.— *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1970, *108*, 847.

36. KASE N.G., SPEROFF L. — În vol.: „Duncan's diseases of metabolism" (sub red. Bondy P. K., Rosenberg L. E.), vol. II — „Endocrinology", ed. a VII-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 1 585—1 628.

37. KELLER E., FRICK V., SCHIER I., BREUNINGER U., JOEL E. W., FRIEDRICH E. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 23.

38. KIRILLOVA E. A. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 4, 55—58.

39. KULLANDER S., SVANBERG L., ASTEDT S. — *Triangle (En.)*, 1976, *15*, 1, 19—24.

40. LIDDLE G.W., MELMON K.L. — În vol.: „Textbook of endocrinology" (sub red. Williams R. H.), ed. a V-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 233—323.

41. LIPSETT M.B. — În vol.: „Textbook of endocrinology" (sub red. Williams R.H.), ed. a V-a, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 1 071—1 083.

42. LEUTENEGER M., CHOISY H., DUFOUR M., CARON J. — *Cah. Méd.*, 1970, *11*, 3, 197—212.

43. LEVENTHAL M. L. — În vol.: „Joint Meeting" (sub red. Bürkle de la Camp H., Linder F., Trade M.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1969, p. 515—520.

44. LUCA V., PASCU F., BADEA ELENA, POPA M., ROTARU M. — Comunicare U.S.S.M., Secția de obstetrică-ginecologie, Filiala București, 16.II.1970.

45. MacINDOE J.H., TURKINGTON R.W. *J. clin. Invest.*, 1973, *52*, 1 972—1 978.

46. MEYLAN J. H. — *Med. et Hyg. (Genève)*, 1971, *29*, 963, 801—810.

47. MISHELL D.R. — În vol.: „The year book of obstetrics and gynaecology — 1974" (sub red. Greenhill J. P.), Year Book Med. Publishers Inc., Chicago, p. 250—265.

48. NEALE GH., BETTENDORF G. — În vol.: „Clinical application of human gonadotropins" (sub red. Bettendorf G., Insler V.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, p. 21—24.

49. PASHA S. P. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 5, 20—23.

50. RABIN D., SPITZ I., BERCOVICI B., BELL J., LAUFER A., BENVENISTE R., POLISHUK W. — *New Engl. J. Med.*, 1972, 1 313—1 317.

51. REICHLIN S. — În vol.: „Textbook of endocrinology" (sub red. Williams R. H.), ed. a V-a, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 774—831.

52. ROSS G. T., VANDE WIELE R. L. — În vol.: „Textbook of endocrinology" (sub red. Williams R. H.), ed. a V-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 368—422.

53. ROSS G. T., CARGILLE G.M., LIPPSET M. B., RAYFORT P. L., MARSHALL J. R., STROTT C. A., RODBARD D. — *Recent Progr. Hormone Res.*, 1970, *26*, 1—62.

54. SAEGER W., BREUER H., LŰDECKE D. — *Acta endocr. (Kbh.)* 1975, *78*, suppl. 193, 89.

55. SCHALLY A. V., KASTIN A. J. — *Recherche*, 1976, *7*, 63, 36—45.

56. SCHINDLER A. E., EBERT A., FRIEDRICH E. — *J. clin. Endocr. Metab.*, 1972, *35*, 627.

57. SCHNEIDER H. P. G. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 170—171.

58. SDROBICI D. — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1971, *22*, 1, 19—28.

59. SÎRBU P. — Chirurgia funcțională a uterului, Ed. medicală, București, 1971.

60. SÎRBU P. — În vol.: „Patologie chirurgicală" (sub red. Burghele Th.), vol. VII, Ed. medicală, București, 1976, p. 192—243.

61. SPEROFF L., GLASS R. H., KASE N.G.— Clinical gynecologic endocrinology and infertility, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1975.

62. STAHL N. L., TEESLINK C. R., GREENBLATT R. B. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1973, *117*, 2, 194—200.
63. TĂRĂBUŢĂ-CORDUN GEORGETA, CERNEA MARIETA, BRĂTIANU Ş. — Tumorile ovariene, Ed. Junimea, Iaşi, 1974.
64. TEODORESCU-EXARCU I. — În vol.: „Patologie biochimică" (sub red. I. Teodorescu-Exarcu), Ed. medicală, Bucureşti, 1974, p. 616—688.
65. TOURNIAIRE J. — *Cah. méd. lyon.*, 1967, *43*, 26, 2 333—2 346.
66. TURKINGTON R. W. — *J. clin. Endocr.*, 1972, *34*, 247.
67. UFER J. — Hormonothérapie en gynécologie, Snoeck-Ducajn et Fils, Gand, 1973.
68. WAGENEN G. van — *Fertil. Steril.*, 1968, *19*, 15.

Fiziologia gonadică a bărbatului adult

Date morfo-funcţionale

Testiculul — gonada masculină — posedă, ca şi ovarul, două funcţii principale în cadrul reproducerii: sinteza şi secreţia de hormoni androgeni, care controlează iniţierea, dezvoltarea şi menţinerea caracterelor sexuale masculine, precum şi sinteza de cantităţi minime de estrogeni, al căror rol nu este cunoscut — funcţia endocrină (steroidogeneza) — şi producerea spermatozoizilor, care asigură fertilitatea bărbatului — gametogeneza sau spermatogeneza. Funcţiile endocrină şi spermatogenetică au substraturi anatomice diferite — celulele Leydig şi, respectiv, tubii seminiferi.

Testiculele sînt situate în afara abdomenului, în punga scrotală, datorită acestei poziţii speciale scrotul avînd un rol important în reglarea şi menţinerea temperaturii locale cu două-trei grade sub temperatura corpului. Această condiţie este necesară pentru o spermatogeneză normală, deoarece procesul este foarte sensibil la hipertermie, dovadă fiind atrofiile testiculare observate în caz de criptorhidie.

Testiculul este învelit la exterior de un strat de ţesut conjunctiv (vaginala), dedesubtul căruia se află un înveliş fibros neelastic (tunica albuginee), de la care pornesc septuri care divid parenchimul testicular în circa 230—300 de lobuli piramidali. Lobulii conţin tubii seminiferi, înconjuraţi de ţesutul interstiţial, în care principalele elemente funcţionale sînt celulele Leydig. Cea mai mare parte din volumul testiculului (aproximativ 60%) este constituit din tubi, iar ţesutul interstiţial, fără celule Leydig, ocupă 22% din totalul glandei.

Vascularizaţia şi inervaţia testiculului. Spermatogeneza şi secreţia normală de hormoni androgeni depind, între altele, de asigurarea unui flux sanguin normal şi de integritatea căilor nervoase. Vascularizaţia testiculului la om are cîteva caracteristici importante. Astfel, artera spermatică internă sau testiculară, provenită din aortă, cea mai lungă şi mai dreaptă dintre arterele care irigă un singur organ, nu este o arteră terminală, ci se anastomozează în cordonul spermatic cu alte artere (funiculară, deferenţială), în acest fel prevenindu-se ischemia testiculară prin diminuarea fluxului arterei principale. În jurul arterei spermatice există un plex venos extrem de bogat — plexul pampiniform. Acesta provine din ramurile venoase ale testiculului şi epididimului, urcă de-a lungul cordonului spermatic şi se continuă cu venele testiculare, care se termină, de partea dreaptă, în cava inferioară şi, de partea stîngă, în vena renală stîngă. Această particularitate anatomică a fost invocată pentru a explica frecvenţa mai mare a varicocelului de partea stîngă, ca rezultat al refluxului sîngelui venos renal în vena spermatică internă, din cauza deficienţei sau absenţei valvulelor venoase. S-a sugerat că tulburările de spermatogeneză, prezente la cei cu varicocel, s-ar datora concentraţiilor mari de produşi metabolici suprarenalieni nocivi pentru spermatogeneză, refluaţi în vena spermatică internă stîngă. Cercetări mai noi au demonstrat, la o bună parte din pacienţii cu varicocel stîng, concentraţii mai mari de catecolamine în sîngele venei femurale stîngi, comparativ cu cele din femurala dreaptă şi, ca urmare, s-a emis ipoteza că alterările funcţiei testiculare ar fi consecinţa vasoconstricţiei cronice testiculare (26).

Nervii care însoţesc vasele testiculare provin din lanţul lombar simpatic. Fibrele simpatice care ajung în glandă sînt probabil vasomotorii, dar se presupune că au şi rolul de a produce contracţia tubilor seminiferi, asigurînd în acest fel expulzia spermatozoizilor din lumenul tubilor în epididim.

Ţesutul interstiţial — celulele Leydig. Ţesutul interstiţial testicular, care umple spaţiile dintre tubii seminiferi, este un ţesut conjunctiv lax, presărat cu cîteva macrofage şi leucocite şi străbătut de vase sanguine, limfatice şi nervi. În ţesutul interstiţial, în vecinătatea tubilor seminiferi, se găsesc celulele Leydig, substratul morfologic al funcţiei endocrine testiculare. În spaţiile interstiţiale, în strînsă vecinătate cu celulele Leydig, se află un sistem limfatic sinusoidal, care, foarte probabil, favorizează trecerea testosteronului din aceste celule în tubi, menţinînd astfel permanent celulele tubulare în contact cu concentraţii crescute de androgeni.

Celulele Leydig, dispuse în şiruri sau grupate, prezintă mari variaţii numerice individuale. Structura lor este polimorfă şi, alături de celulele morfologic funcţionale sau mature, cu aspect poliedric, nucleu palid, sferic şi mai mulţi nucleoli, se pot observa celule intermediare hipofuncţionale sau fără semne de activitate secretorie, ovale sau fuziforme, de tip fibroblastic. Acestea din urmă predomină în insuficienţa testiculară, constituind aspectul histologic caracteristic hipogonadismului. Citoplasma acidofilă a celulelor Leydig mature conţine cristale proteice (Reinke), a căror semnificaţie fiziologică nu este nici azi clarificată, aparat Golgi, numeroase mitocondrii, granule de pigment lipofuscinic, a cărui abundenţă creşte cu vîrsta, incluzii glicogenice, protidice şi lipidice. Întrucît prezenţa lipidelor este mai abundentă între 20 şi 30 de ani, s-a emis ipoteza că ele ar semnifica de fapt depozitarea steroizilor în celulele interstiţiale. Studii recente de histochimie şi microscopie electronică au pus în evidenţă sisteme enzimatice implicate în procesul de steroidogeneză şi au stabilit localizarea lor intracelulară la nivelul membranelor reticulului endoplasmic agranular (a se vedea „Steroidogeneza“).

Tubii seminiferi — lichidul intratesticular. Fiecare testicul conţine aproximativ 900 de tubi seminiferi sinuoşi, cu un diametru de 150—300 μ şi o lungime de 60—70 cm. Tubul începe printr-o extremitate în fund de sac şi, după un traiect sinuos, în cursul căruia prezintă diverticuli care se unesc cu formaţiuni similare ale tubilor vecini, toţi tubii unui lobul se adună într-un colector foarte scurt, numit tubul drept, iar tubii drepţi se deschid într-o retea fină de canale — *rete testis* — care se colectează în 10—15 canale eferente ce se deschid în capul epididimului. Lumenele tubilor seminiferi, precum şi cele ale *rete testis*, conţin spermatozoizi suspendaţi în mici cantităţi de lichid cu o constituţie diferită atît de aceea a plasmei seminale, cît şi de aceea a plasmei sanguine. Lichidul, secretat de celulele din pereţii acestor canale, este lipsit de glucoză și fructoză, conține cantități mici de proteine, concentrații mari de inozitol, acizi aminați, un inhibitor al acrozinei, o substanță încă neidentificată, probabil inhibina, care deprimă secreția de FSH, precum și testosteron. Rolul lichidului testicular este de a transporta spermatozoizii din tubii seminiferi în *rete testis* și de aci în capul epididimului, punînd la dispoziție substraturile metabolice necesare.

Tubii seminiferi sînt separați de țesutul interstițial printr-o membrană proprie, care are o dispoziție stratificată și o structură complexă. Peretele tubilor sau tunica proprie constă din patru straturi, unul intern necelular, un al doilea strat, intern, format din celule asemănătoare celor musculare netede (celule mioide), un strat extern necelular, constituit din fascicule de fibre colagene, și un ultim strat extern celular, alcătuit din fibroblaști sau celule endoteliale, care delimitează spațiile limfatice. Interiorul tubilor este căptușit cu celule Sertoli intricate cu celulele germinale.

Celulele Sertoli, mult timp considerate ca o formațiune sincițială, formează coloane înalte de 60—80 μ, așezate radiar pe membrana tubilor. Aceste celule au un nucleu oval, situat perpendicular pe membrana bazală, un nucleol voluminos, mitocondrii paralele cu axul longitudinal al celulei, reticul endoplasmic agranular și numeroase incluzii (picături lipidice, cristaloide, granule de pigment și de glicogen). Celulele Sertoli reprezintă un suport pentru celulele seminale, a căror nutriție o asigură prin produșii rezultați din activitatea lor secretorie, îndeplinesc o funcție fagocitară pentru resturile celulare provenite din spermatogeneză și, probabil, sintetizează estrogeni. S-a sugerat că aceste celule ar deține și un rol în contractilitatea tubilor seminiferi, iar recent s-a dovedit că ele secretă o proteină transportoare a androgenilor (a se vedea mai departe).

Celulele seminale (spermatogenice) sînt așezate pe mai multe rînduri și reprezintă stadii evolutive de la spermatogonie la spermatozoid (Fig. 23). Pentru a ajunge la stadiul de celulă germinală matură, respectiv spermatozoid, celulele germinale suferă o serie de transformări, a căror succesiune este următoarea: spermatogonii (de tip *A*, intermediar și *B*), spermatocit de ordinul I, spermatocit de ordinul al II-lea, prespermatidă, spermatidă și spermatozoid, deci șase generații de celule. Spermatogoniile *A* sînt celulele primare, rotunde sau ovale, mici, cu nucleu sferic cu cromatină pulverulentă, cu mai mulți nuclei și cu citoplasmă bazofilă puțin abundentă. Spermatogoniile *B*, derivate prin proliferarea primelor, au nucleul crustos. Spermatocitul de ordinul I este o celulă sferică sau ovală, voluminoasă, cu nucleu vezicular, nucleol mare, citoplasmă bazofilă și/sau mitocondrii. Spermatocitul de ordinul al II-lea este mai mic și are morfologie asemănătoare spermatocitului de ordinul I. Spermatidele, celule premergătoare spermatozoizilor, sînt elemente celulare mici, rotunde, cu nucleu voluminos, hipercrom, citoplasmă puțină, slab bazofilă, numeroase mitocondrii și o bogată activitate enzimatică. Spermatidele nu se mai divid, ci se transformă direct în spermatozoizi (spermiogeneza).

Spermatogeneza — ciclul epiteliului seminifer

Modificările epiteliului seminifer la om și mamifere, în cursul procesului de formare a spermatozoidului, constau din spermatogeneză și ciclul epiteliului seminifer. Spermatogoneza este procesul prin care spermatogoniile proliferează și, printr-o lungă serie de modificări citologice de diferențiere, gene-

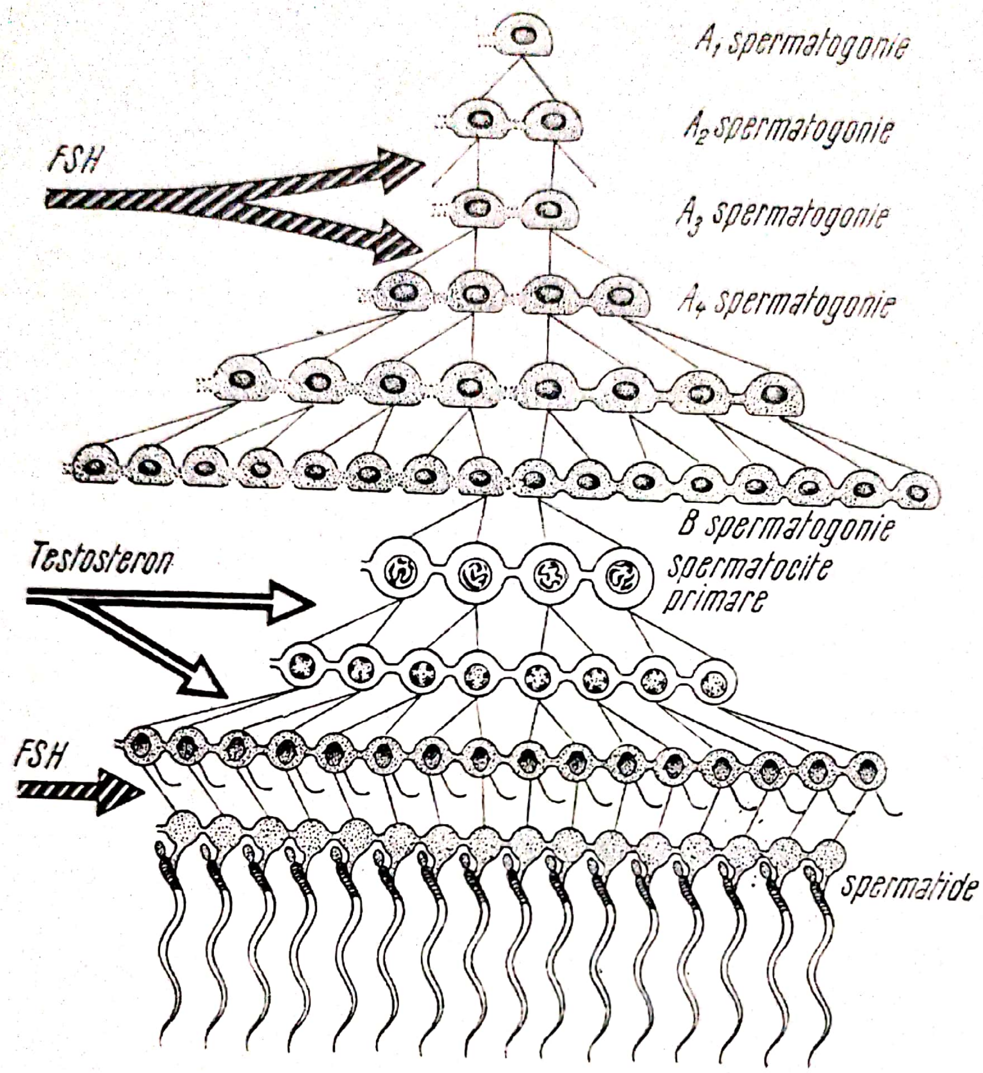

A_1 spermatogonie
A_2 spermatogonie
FSH
A_3 spermatogonie
A_4 spermatogonie
B spermatogonie
Testosteron
spermatocite primare
FSH
spermatide

Fig. 23 — Stadiile evolutive ale celulelor germinative masculine în tubii seminiferi şi acţiunile FSH şi testosteronului (reprodusă după M. Dym şi D. W. Faweett).

rează celule libere, mobile, numite spermatozoizi, iar noţiunea de ciclu se referă la schimbările histologice care au loc în tubul seminifer, considerat în totalitate.

Spermatogeneza

Dezvoltarea şi diferenţierea celulară de la spermatogonie la spermatozoid, proces care începe la pubertate şi continuă tot timpul perioadei sexuale a bărbatului, cuprinde în linii mari trei faze: *a)* o fază de proliferare a spermatogoniilor — spermatocitogeneza; *b)* o fază caracterizată prin două diviziuni succesive de maturare a spermatocitelor şi *c)* o fază finală, de diferenţiere a spermatidelor în spermatozoizi — spermiogeneza.

În prima etapă, spermatogoniile proliferează pînă la stadiul de spermatocit diploid (cu 46 de cromozomi). Procesul cuprinde o serie de diviziuni mitotice sincrone ale diferitelor tipuri de spermatogonii (*A*, intermediare şi *B*). Ultima generaţie de spermatogonii-fiice creşte considerabil în dimensiuni şi se transformă în spermatocite de ordinul I. În cea de a doua fază (de maturare), spermatocitul de ordinul I suferă o primă diviziune meiotică sau reducţională, cromozomii separîndu-se astfel încît fiecare spermatocit de ordinul al II-lea primeşte un număr haploid de cromozomi (22 de autosomi şi un heterocromozom, X sau Y). În cea de a doua diviziune de maturaţie, spermatocitele de ordinul al II-lea se divid rapid mitotic, dînd naştere la două spermatide. Aşadar, dintr-un spermatocit cu 46 de cromozomi (diploid), prin succesiunea a două mitoze de maturaţie, se formează patru spermatide haploide. Acest tip de mitoză are o importanţă considerabilă pentru viitorul genetic al individului, asigurînd numărul de cromozomi al speciei şi transmiţînd caracterele ereditare. În final, jumătate din spermatide conţin heterocromozomul X şi cealaltă jumătate heterocromozomul Y. În faza de spermiogeneză, spermatidele nu se mai divid, ci suferă o serie lungă de transformări, care afectează atît nucleul, care se condensează şi devine mai compact, cît şi citoplasma şi diversele organite intracelulare. În decursul acestui proces, la unul dintre polii celulei, în zona Golgi, se constituie acrosomul, care îmbracă nucleul spermatozoidului, iar la polul opus, centriolul distal emană un flagel (filamentul axial), apoi se divide, jumătatea sa proximală constituind butonul terminal şi jumătatea distală — inelul terminal. Citoplasma reziduală va fi eliminată în lumenul tubului seminifer şi fagocitată de celulele Sertoli. Maturarea fiziologică a spermatozoidului nu se desăvîrşeşte în testicul, ci numai cu ocazia trecerii sale în epididim.

Ciclul epiteliului seminifer

Epiteliul germinal este format din cinci-şase generaţii de celule, care tind să formeze asocieri celulare cu componenţă fixă. La om s-au descris şase astfel de asocieri sau stadii, care corespund stadiilor unui ciclu continuu şi repetat al epiteliului seminifer (24). Ciclul este definit prin serii complete de asocieri celulare succesive, care apar într-o zonă a tubului seminifer. La mamifere, componenţa acestor stadii ale ciclului este constantă, datorită intrării spermatogoniilor primare, periodic, la intervale fixe, în procesul de spermatogeneză. Fiecare etapă a procesului de spermatogeneză are o durată fixă şi constantă pentru o anumită specie. Asocierile celulare tipice, uşor identificabile la alte specii, sînt mai puţin evidente la om, la care organizarea epiteliului seminifer apare la prima vedere haotică. Cu toată aparenta dezorganizare, diferitele generaţii celulare au tendinţa să se grupeze în şase asociaţii celulare caracteristice, definite prin morfologia nucleară a spermatocitelor şi spermatidelor şi poziţia ultimelor celule în tubi. Numărul de celule care intră simultan în spermatogeneză este mai mic la om, comparativ cu alte specii, şi ocupă suprafeţe mici din tubi. Prin utilizarea timidinei-^{3}H ca substanţă trasoare a putut fi determinată durata ciclului epiteliului seminifer la om (64). Substanţa radioactivă este încorporată în acidul dezoxiribonucleic al spermatogoniilor, înainte ca acestea să intre în mitoză, sau în stadiul preleptoten al spermatocitului de ordinul I, constatare care a permis aprecierea duratei ciclului la om la aproximativ 16 zile. În schimb, durata spermatogenezei, de la începutul său pînă la sfîrşitul întregului proces, finalizat prin eliberarea spermatozoizilor în tubi şi trecerea lor în epididim, s-ar extinde pe o perioadă de 74±5 zile. Cunoaşterea duratei spermatogenezei şi a întregului mecanism de diferenţiere celulară are o deosebită importanţă pentru specialist, dînd indicaţii cu privire la eficacitatea şi durata tratamentului hormonal în sterilităţile masculine.

Structura testiculului şi îndeosebi relaţiile de vecinătate dintre tubi şi ţesutul interstiţial nu sînt întîmplătoare. Spre deosebire de țesutul interstițial, epiteliul germinal este lipsit de irigație sanguină, transportul nutritiv și hormonal de la țesutul interstițial spre tubi făcîndu-se prin difuziunea substanțelor din sistemul limfatic și capilar. Pereții tubulari funcționează ca o membrană biologică capabilă să mențină un anumit gradient de concentrație pentru diferite substanțe între spațiile intertubulare și lumenul tubilor. În consecință, integritatea pereților tubulari este esențială pentru spermatogeneza normală, aceștia acționînd ca o barieră hemato-testiculară, care permite trecerea selectivă a anumitor substanțe și protejează imunologic celulele germinale. Studii experimentale prin perfuzia de diverși hormoni steroizi (27) au arătat că testosteronul și dehidroepiandrosteronul (DHEA) sînt rapid transferați din sînge în tubi, fără a fi metabolizați, în timp ce androstendionul este intens metabolizat, fiind transformat în timpul transferului în testosteron. Transferul transtubular se realizează în ordine descrescîndă astfel: progesteron, androgeni 5α-reduși, estrogeni și corticosteron. Bariera hemato-testiculară este așadar discriminativă pentru steroizi, permițînd unor steroizi din circulație să ajungă rapid în *rete testis*.

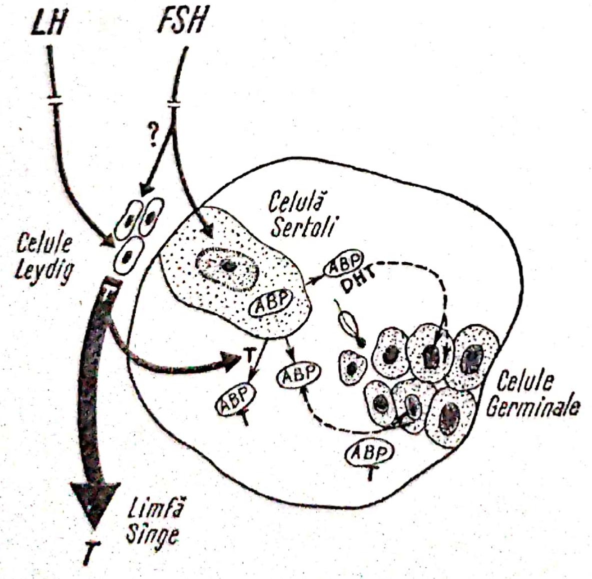


Fig. 24 — Schema acțiunii LH și FSH în testicul. FSH stimulează producerea ABP determinînd acumularea de T și DHT în celulele germinative (reprodusă după S. French și colab.)

Cercetări de dată recentă au dovedit că celulelor Sertoli le revine un rol important în spermatogeneză, datorită faptului că, sub stimulul FSH, sînt capabile să secrete o proteină cu afinitate specifică pentru androgeni (*Androgen Binding Protein*-ABP sau *Sex Hormone Binding Globulin* — SHBG), care favorizează transportul testosteronului și al DHT la nivelul celulelor germinale și, ulterior, legarea lor de nucleu, inițiind astfel diversele procese metabolice necesare maturizării spermatozoizilor (Fig. 24).

Androgenii testiculari sînt, prin urmare, esențiali pentru completarea spermatogenezei și pentru maturarea spermatozoizilor în epididim. Distrugerea experimentală selectivă a epiteliului germinal (chimioterapie, radiații γ) nu modifică concentrația ABP în tub, ceea ce explică dificultatea separării efectelor androgenilor asupra tubilor, de cele ale FSH.

Procesul biologic al spermatogenezei este direct dependent de gonadotropii hipofizari și secundar de alți hormoni, iar indirect este influențat de sistemul nervos central, probabil prin intermediul GnRH. Perturbarea oricăruia dintre sistemele sau organele menționate influențează negativ desfășurarea normală a procesului de spermatogeneză. Din păcate nu se cunoaște cu precizie locul de impact al gonadotropilor și hormonilor steroizi și nici modul în care pot fi influențate stadiile spermatogenezei de către factorii hormonali. După hipofizectomie spermatogeneza încetează la nivelul spermatocitelor primare și scade numărul spermatogoniilor, iar administrarea de LH, deşi restabileşte calitativ spermatogeneza, nu influenţează numărul celulelor, care rămîne subnormal. În experienţe pe animale s-a demonstrat că spermatogoniile de tip *A* sînt controlate de testosteron; dezvoltarea în continuare a spermatogoniilor pînă la stadiul de spermatocit primar pahiten nu ar necesita acţiunea nici unui hormon, în schimb cea de a doua diviziune reducţională, pentru formarea spermatidelor, ar avea nevoie de testosteron, iar ultimele stadii ale formării spermatozoizilor ar fi sub influenţa FSH (Fig. 23). Este neîndoielnic că spermatogeneza este dependentă de androgeni şi poate fi menţinută sau restabilită la animalul hipofizectomizat prin administrare de testosteron sau LH. Dar tratamentul hormonal este eficient numai dacă se aplică în primele zile după operaţie, mai tîrziu nici FSH nici LH neputînd opri regresiunea epiteliului germinal şi neputînd iniţia spermatogeneza. La bărbaţii care au suferit o hipofizectomie s-a observat că HMG sau FSH sînt esenţiali pentru maturaţia totală a spermatozoizilor, dar numai tratamentul combinat restabileşte spermatogeneza, în timp ce administrarea separată de FSH sau de LH s-a dovedit ineficientă (50).

Epididimul

Epididimul este ataşat la partea posterioară a testiculului. La nivelul capului epididimului se află conurile eferente, care continuă canalele eferente testiculare. La rîndul lor, conurile se deschid în canalul ependimar, format dintr-un tub foarte plicaturat, lung de cca 6—7 m, care se continuă cu canalul deferent. Funcţia primară a epididimului la mamifere este de a transporta spermatozoizii din testicul în canalul deferent, de a secreta un mediu favorabil maturizării spermatozoizilor şi de a-i depozita înainte de ejaculare.

Epididimul constituie o zonă complexă, bine diferenţiată, a cărei activitate secretorie a fost demonstrată histologic şi biochimic. În timpul trecerii prin epididim, spermatozoizii suferă maturarea finală morfologică şi fiziologică, devenind capabili de a se mişca şi de a fecunda. Procesul de maturare depinde de compoziţia mediului, care este menţinută de androgeni, activitatea epididimului fiind androgen-dependentă (127). În consecinţă, acest organ este vulnerabil la antiandrogenii de tipul cyproteronului, care acţionează competitiv cu DHT la nivelul receptorilor nucleari şi citoplasmici. Administrarea experimentală de antiandrogeni produce modificări histologice regresive, scăderea concentraţiei de acid sialic în ţesut şi pierderea motilităţii spermatozoizilor.

În timpul transportului prin epididim se produc multiple transformări ultrastructurale şi citochimice în acrosomul spermatozoizilor, regresiunea picăturii citoplasmatice, creşterea densităţii grupărilor anionice din membrana capului, adăugarea de legături S-S etc. Dacă epiteliul epididimar este alterat prin stază sau presiune, maturaţia spermatozoizilor este şi ea alterată. La om timpul necesar ca spermatozoizii să străbată epididimul este de 14 zile; dacă sînt depozitaţi pe o perioadă mai lungă de timp, spermatozoizii suferă un proces de îmbătrînire şi sînt fagocitaţi.

Coada epididimului funcţionează la om ca un rezervor pentru 1/3 din spermatozoizii ejaculaţi. Această parte a organului este musculoasă şi se contractă activ în timpul ejaculării, ca răspuns la stimulul aminelor simpatice.

Funcţia endocrină testiculară

Testiculul, ca şi ovarul, este o glandă secretoare de steroizi sexuali, datorită echipamentului enzimatic caracteristic al celulelor Leydig; el secretă aproape în exclusivitate androgeni și doar cantități minime de estrogeni. Hormoni androgeni secretă și corticosuprarenala, dar activitatea lor este mult mai slabă, comparativ cu a celor de origine testiculară.

Principalii androgeni sintetizați de testicul, în ordinea importanței lor, sînt: testotosteronul, androstendionul și dehidroepiandrosteronul (DHEA). Ovarul și suprarenalele secretă și ele cantități mici de testosteron, androgenul major secretat de ovar fiind androstendionul, iar principalul androgen produs de corticosuprarenale fiind DHEA.

Structura chimică și nomenclatura hormonilor steroizi testiculari

Derivați ai ciclopentanperhidrofenantrenului, androgenii sînt steroizi cu 19 atomi de C, fără lanț lateral la C 17 și cu două grupe metil angulare. Testosteronul — androgenul principal la bărbat — are configurația 17β-hidroxiandrost-4-en-3-on. Studii de chimie steroidală au stabilit că activitatea androgenică a diverșilor steroizi sexuali este corelată cu existența dublei legături între C_4 și C_5, sau între C_5 și C_6; de asemenea și tipul de substituție la C_3 sau C_{17} determină activitatea androgenică. După cum s-a precizat în subcapitolul „Structura chimică și nomenclatura steroizilor ovarieni“, compușii steroizi se desemnează în mod curent, pentru simplificarea terminologiei, printr-un nume uzual și mai puțin prin denumirea structurii chimice, ca de exemplu:

— testosteron = 17 β-hidroxiandrost-4-en-3-on;
— andostendion = androst-4-en-3,17-dion;
— androstandion = 5 α-androstan-3,17-dion;
— androsteron = 3 α-hidroxi-5 α-androstan-17-on;
— etiocolanolon = 3 β-hidroxi-5 α-androstan-17-on;
— androstandiol = 5 α-androstan-3 α-17 β-diol;
— etiocolandiol = 5 β-androstan-3 α-17 β-diol;
— dihidrotestosteron = 17 α-hidroxi-5 α-androstan-3-on etc.

Sinteza steroizilor testiculari

Dezvoltarea studiului enzimelor hidrolitice și oxidative a permis cunoașterea biosintezei și a metabolismului intracelular al hormonilor steroizi, iar metodele moderne de studiu au putut demonstra existența unor căi comune de sinteză în organele formatoare de steroizi (testicul, ovar, suprarenale). Sursa tuturor steroizilor sintetizați în testicul o constituie colesterolul, substanță considerată a fi un intermediar obligatoriu în biosinteza steroidă. Colesterolul este sintetizat în testicul, în celulele Leydig, în apropierea reticulului neted endoplasmic, de unde este transportat în mitocondrii pentru a fi convertit în pregnenolon. S-a stabilit că hidroxilarea 20 α-22 a colesterolului, necesară formării pregnenolonului—etapa limitantă a steroidosintezei testiculare — are loc în membrana internă a mitocondriilor, iar enzimele necesare pentru conversiunea, în continuare, a pregnenolonului în testosteron sînt localizate în reticulul endoplasmic sau în citoplasmă (110). Ca și în ovar, există un trunchi comun pentru formarea steroizilor cu 19 C, care cuprinde cele două căi și anume: calea Δ_4, denumită și calea progesteronului, avînd ca produs final testosteronul și ca produși intermediari mai importanți 17-hidroxiprogesteronul și androstendionul, predominantă la șobolan, și calea Δ_5, cu produs final testosteronul și cu produși intermediari DHEA și androstendionul, predominantă la bărbat (37, 160). Etapele se succedă la fel ca în ovar, avînd sisteme enzimatice similare (a se vedea „Sinteza steroizilor ovarieni“). Ca și în cazul ovarului, activitatea enzimei de clivaj al colesterolului este stimulată de LH şi de HCG, fapt care demonstrează modul şi locul de acţiune a gonadotropilor la nivel intracelular.

Hormonii testiculari

Principalii hormoni secretaţi de testicul sînt androgenii, steroizi cu rol important în dezvoltarea şi menţinerea caracterelor sexuale ale bărbatului. Investigarea metabolismului androgenilor a fost în atenţia cercetătorilor încă din 1938 (15), cînd s-a demonstrat conversiunea testosteronului în 17-cetosteroizi urinari (17-CS). Dezvoltarea şi introducerea steroizilor marcaţi şi a procedeelor cromatografice au făcut posibilă cunoaşterea mai profundă a secreţiei androgenilor, a metabolismului lor şi a efectelor pe organele-ţintă. Întrucît testosteronul are cea mai importantă activitate androgenică, se va acorda mai multă atenţie acestui hormon şi rolului precursorilor steroizi în menţinerea testosteronului, aceştia putînd fi desemnaţi şi ca prehormoni, după cum şi testosteronul, la rîndul său, poate fi socotit un prehormon pentru DHT.

Androgenii naturali

În organism există peste 60 de steroizi cu 19 C, dar nu toţi sînt la fel de activi androgenic, mulţi fiind produşi intermediari, iar activitatea biologică a altora fiind puţin cunoscută. Activitatea androgenică cea mai puternică o are testosteronul, dar recent s-a descris în organele androgenodependente prezenţa formei sale reduse (DHT), care este mai activă decît testosteronul.

Forme circulante. Steroizii sintetizaţi în testicul sînt descărcaţi în sîngele venei spermatice. La bărbatul adult, sîngele venei spermatice conţine pe 100 ml plasmă 4,7 μg/testosteron, 2,9 μg androstendion şi 4,5 μg DHEA. Testosteronul poate fi dozat şi în lichidul testicular din *rete testis*, unde se află în cantităţi relativ mari.

Majoritatea androgenilor neconjugaţi circulă în sînge legaţi de proteinele cu rol de transportor (146). Testosteronul circulă în proporţie de 97—99% legat nespecific de albumină şi de o β-globulină transportoare, proteină hormonal specifică, care constituie dealtfel transportorul major şi este denumită *Testosterone Binding Globulin* (TBG sau SHBG). Procentul cel mai mare de testosteron legat de proteină a fost găsit la copii şi vîrstnici, la cei cu ciroză hepatică şi la cei cu cancer de prostată trataţi cu dietilstilbestrol.

Valorile testosteronului plasmatic la bărbatul normal diferă, după autori, între 545 ng/100 ml (limite 315—965 ng) şi 730 ng/100 ml (limite 360 — 1 170 ng) (122). Concentraţia plasmatică a testosteronului scade puţin cu vîrsta, rămînînd practic neschimbată pînă la 60 de ani, valori mai scăzute fiind obţinute numai după 80 de ani. S-au descris scăderi ale concentraţiei plasmatice a testosteronului în hipogonadism, dar şi după stres mintal sau chirurgical. Valori minime ale testosteronului plasmatic de 0,053 ng/ /100 ml au fost găsite după orhiectomie la vîrstnicii cu carcinom de prostată. Capacitatea de legare a testosteronului de proteină (TBG) a fost găsită crescută la hipogonadici, hipertiroidieni şi în ciroza hepatică.

Testosteronul liber. Anumite neconcordanţe ivite între rezultatele determinărilor hormonale şi tabloul clinic au determinat pe unii autori să considere că metoda de dozare a testosteronului liber, nelegat de proteine, adică a fracţiunii active care pătrunde în ţesuturi, ar putea constitui un parametru mai bun al androgenicităţii (23, 156). S-a reuşit să se determine testosteronul liber (*Testosterone-Free Index* — TFI) printr-o serie de calcule, găsindu-se la bărbatul normal valor de 24—93 ng/100 ml şi valori semnificativ mai scăzute la hipogonadici. Concentraţia testosteronului liber depinde de nivelul testosteronului total, dar şi de capacitatea testosteronului de a se lega de globulină (TBG), capacitate care este influenţată de steroizii gonadici şi de hormonii tiroidieni. S-a precizat că testosteronul liber prezintă variaţii cantitative în raport cu vîrsta: 11,6 ng/100 ml între 20 şi 50 de ani; 8,6 ng/100 ml între 50 şi 70 de ani; 4,9 ng/100 ml între 70 şi 85 de ani (157). Dozările comparative ale testosteronului total, liber şi ale TBG au furnizat următoarele rezultate: 30—40 de ani — testosteron total 461—100 ng/100 ml, testosteron liber 9,4 ng ± 3,9/100 ml şi capacitatea legării de proteine a testosteronului plasmatic 5,7 ± 1,9/10^{-8} M. La hipogonadici s-au găsit 38,6 ± 27 ng/100 ml; 47 ± 0,41 ng/100 ml şi, respectiv, 10,4 ± 3,4/10^{-8} M. La bărbaţii între 60 şi 74 de ani, cu cancer de prostată, valorile au fost de 397—165 ng/100 ml, 4,05 — 1,8 ng/100 ml şi, respectiv, 11,9 — 33/10^{-8} M.

Forma conjugată a testosteronului, inactivă biologic, prezintă valori crescute în stările de virilizare. În sîngele periferic, sulfatul de testosteron se găseşte în concentraţie de 108 ng/100 ml. Într-un caz la un bărbat a fost identificat şi dozat glucuronatul de testosteron, găsindu-se valori de 1 300 ng/100 ml (35).

Androstendionul plasmatic, în strînsă corelaţie cu testosteronul, cu care este în interconversiune, constituie o sursă importantă de testosteron la femeie, la care valorile sînt mai mari decît la bărbat. La acesta s-au găsit în sînge valori medii de 130 mg/100 ml, cu variaţii de 100—200 ng/100 ml, iar producţia zilnică a fost apreciată la 1 400—2 250 µg.

Dehidroepiandrosteronul (DHEA), precursor al testosteronului cu activitate androgenică foarte slabă, este prezent în circulaţie în cantităţi de 500 ng/100 ml la ambele sexe. DHEA conjugat sub formă de glucuronat a fost găsit în cantităţi mici în sînge, 2—9 µg/100 ml. În cantităţi mai mari se găseşte ca sulfat (DHEAS), 50—200 ng/100 ml, avînd deci valori mai mari decît alţi steroizi. Activitatea androgenică a acestui compus este discutabilă, iar efectul anabolic se pare că este prezent numai cînd este secretat în cantităţi excesive de către corticosuprarenale. Totuşi DHEA exercită un efect androgenic la nivelul pielii, determinînd creşterea şi menţinerea părului pubian şi axilar.

Dihidrotestosteronul (DHT) (17β-hidroxi 5 α-androstan-3-on) este considerat în ultima vreme ca fiind un efector intracelular al acţiunii testosteronului. Se ştie în prezent că testosteronul este redus în metabolitul său foarte activ, 5 α-DHT, într-o varietate de ţesuturi la nivelul cărora îşi exercită efectul, parte din 5 α-DHT intrînd în sînge şi producînd efecte androgenice. Nivelul DHT plasmatic este de zece ori mai mic decît al testosteronului (118). Studii clinice şi hormonale pe bărbaţi, la diferite decade de vîrstă (123), au găsit următoarele valori medii pentru DHT plasmatic: între 22—61 de ani — 51,9 ng/100 ml, faţă de media testosteronului de 535 ng/100 ml; între 63 şi 93 de ani — 50,9 ng/100 ml, faţă de media testosteronului plasmatic de 425 ng/100 ml. Alţi autori au obţinut următoarele valori medii ale DHT (în ng/100 ml), în raport cu vîrsta: 104 între 51 şi 60 de ani, 45 între 61 şi 70 de ani şi 50 între 71 şi 80 de ani. Originea DHT plasmatic este discutată, dar foarte probabil că cea mai mare parte derivă din conversiunea periferică a testosteronului sau androstendionului. Rata sa de producţie în sînge este de 300—343 µg/24 de ore. Deşi DHT contribuie la fondul comun de androgeni, determinarea nivelului său plasmatic nu constituie un indiciu mai bun al androgenicității decît testosteronul.

Androstan-3α-17β-diol (prescurtat 3α-diol) contribuie la amestecul de androgeni din plasmă. Este sintetizat *in vivo* din testosteron, dar și din DHT. Determinări recente în sînge, prin metoda competitivă de legare de proteine, au găsit la bărbatul normal valori de 58 ng/100 ml. Rata de producție ar fi de 348 μg/24 de ore. Este foarte probabil ca o mare parte să derive și din alți androgeni plasmatici metabolizați la nivelul țesuturilor neendocrine.

Androstendionul (androst-5-en-3β-17β-diol) a fost găsit în sîngele venei suprarenaliene, dar este prezent și în sîngele venei spermatice, ceea ce dovedește că este secretat de testicul, fiind foarte probabil un important precursor al testosteronului. Prin metoda de legare competitivă proteică la bărbatul normal s-au găsit valori de 161 ng/ /100 ml.

Metabolismul intermediar al androgenilor

Locul principal de metabolizare și inactivare a celor trei androgeni principali secretați de testicul și de suprarenală (testosteronul, androstendionul și DHEA) îl constituie ficatul, dar metabolizarea lor este posibilă și în alte țesuturi sau organe asupra cărora acționează. Tot în ficat se și sintetizează testosteronul din cei doi precursori (androstendion și DHEA), dar este rapid catabolizat.

Datorită numărului foarte mare de steroizi cu 19 C aflați în organism, nu este posibilă discutarea tuturor proceselor implicate în catabolismul testosteronului, mai ales că interconversiunea steroizilor la periferie îngreuiază stabilirea exactă a contribuției fiecărei glande sau organ la secreția sau metabolizarea principalilor androgeni. Ne vom referi de aceea numai la etapele esențiale, mai bine cunoscute, ale metabolismului hormonilor androgeni.

În 1939 și în anii următori, Dorfman și colab. (34) au remarcat după administrarea de testosteron creșterea 17-CS urinari, avînd ca produși metabolici principali androsteronul, etiocolanolonul și epiandrosteronul. Mai tîrziu s-a dovedit prezența în urină și a altor metaboliți, în afara 17-CS, și anume a androstandiolului și etiocolandiolului. Anii următori au marcat un pas important în cunoașterea procesului de degradare și transformare a testosteronului. Cu ajutorul testosteronului marcat au putut fi identificați și izolați alți steroizi cu 19 C, în acest fel putînd fi completate datele cu privire la căile intermediare ale metabolismului testosteronului și cele referitoare la posibilitățile de interconversiune a diverșilor hormoni androgeni.

Degradarea androgenului principal secretat de testicul — testosteronul — cuprinde în esență o serie de transformări în care sînt implicate sisteme enzimatice de oxidoreducere, avînd drept cofactori NADP și NADPH. Reacțiile predominante în cursul transformării metabolice a testosteronului sînt: *a)* reducerea grupării 17β-hidroxi cu formare de 17-CS; *b)* reducerea dublei legături la inelul *A*, cu formare de derivați de 5α sau 5β; *c)* reducerea grupului cetonic de la C 3 cu formare de derivați 3α sau 3β. Mai există numeroase alte posibilități de hidroxilare la C_6, C_7, C_{11}, C_{15}, C_{16} și C_{18}, a căror importanță biologică este mai redusă.

Prima etapă în metabolizarea testosteronului o constituie conversiunea sa în androstendion, ca urmare a unui proces de oxidare prin 17β-dehidrogenare. În continuare, degradarea androstendionului urmează două căi, și anume o cale 5α și o cale 5β. Urmînd calea 5α, sub acțiunea enzimei 5α-steroidreductaza microsomială hepatică și în prezența cofactorului NADPH, androstendionul se transformă în androstandion, printr-un prim proces de dihidrogenare. În etapa următoare, care cuprinde catabolizarea androstandionului în prezența acelorași cofactori, are loc cel de al doilea proces de dihidrogenare, fiind redus sub acțiunea 3α-reductazei în androsteron și sub acțiunea 3β-reductazei în epimerul său, epiandrosteron. Cea de a doua cale de metabolizare a androstendionului — calea 5β — este similară precedentei, cu deosebirea că procesul de conversiune are loc în prezența cofactorilor NAD și NADPH, sub acțiunea 5β-steroidreductazei, enzimă citosolică, și are ca produs intermediar etiocolandionul. Acesta suferă un proces de dihidrogenare și, sub acțiunea enzimei 3α-reductaza, este convertit în etiocolanolon, iar sub acțiunea 3β-reductazei în epietiocolanolon. Toți acești principali produși finali de catabolism al testosteronului pot fi dozați în urină ca 17-CS, denumiți și 17-oxosteroizi. Diferența între ei constă în orientarea α sau β a H la C_5, dînd naștere la izomerii hormonali 5α sau 5β. Calea 5α este predominant stimulată de tiroidă, insulină și estrogeni.

Cercetări clinice și experimentale au atras atenția asupra faptului că hidrogenările care duc la formare de metaboliți cu configurație α sau β au semnificații biologice diferite (51). Astfel, metaboliții 5α sînt compuși biologic activi, pe cînd metaboliții 5β sînt compuși inactivi. Androsteronul, care este un derivat 5α, pe lîngă activitatea sa androgenică, are și proprietatea de a scădea concentrația serică a colesterolului, fosfolipidelor și trigliceridelor, motiv pentru care a fost introdus în compoziția unor preparate comerciale cu efect atiicolesterolemiant. Epiandrosteronul (cu configurație 3β) are activitate androgenică foarte scăzută, iar etiocolanolonul (cu configurație 5β) este lipsit de orice activitate androgenică. Aceasta este o dovadă că nu toți 17-CS au activitate androgenică, după cum nici toți androgenii activi nu au gruparea 17 ceto (dovadă testosteronul). Ca mai toți metaboliții steroizi, androsteronul și etiocolanolonul se găsesc în urină esterificați, în scopul unei mai bune solubilizări.

5α- și 5β-androstandiolii. Se cunoaște mai de mult timp existența în urină a 5α- și 5β-androstan-3α-17β-diolilor, adică a androstandiolului și etiocolandiolului, în genere considerați ca produși de reducere ai 17-CS, și anume ai androsteronului și etiocolanolonului. Unii autori (98) au arătat însă că este posibilă conversiunea directă a testosteronului ca precursor al acestor metaboliți, fără a mai trece prin etapa androstendion, adică fără oxidare prealabilă. Utilizînd o doză trasoare de testosteron-^{14}C s-a demonstrat că testosteronul poate da naștere la androstandioli urmînd o cale metabolică directă, 17β-hidroxilată, socotind că androstandiolii se pot forma într-un compartiment metabolic lipsit de 17β-hidroxisteroiddehidrogenază, enzimă care oxidează testosteronul în androstendion. Astfel pot apărea în sînge sau urină metaboliți 17β-hidroxilați care provin din reduceri succesive, avînd ca intermediar androstanolonul (metabolit 5α redus), cunoscut și sub denumirea de 5α-dihidrotestosteron, și etiocolanolonul (metabolit 5β redus). Prin reducerea androstanolonului se obțin androstandiolul, cunoscut și sub denumirea prescurtată de 3α-diol, și epimerul său, epiandrostandiolul sau 3β-diolul, și, prin reducerea metabolitului 5β redus (etiocolanolonul), se obține etiocolandiol și epimerul său epietiocolandiol.

În realitate, majoritatea proceselor sînt interconvertibile, în sensul că 3α- și 3β-diolii pot constitui etape intermediare spre formarea de 17-CS. La femei, la hipogonadici și în sindromul Klinefelter s-au găsit valori scăzute ale androstandiolului și etiocolandiolului și de aceea s-a considerat că determinarea nivelului sanguin al acestor metaboliți ar putea constitui un criteriu de apreciere a activității androgenice testiculare.

Glucuronatul de testosteron. Metaboliții androgeni ajung în ser solubilizați prin sulfo- și glucuronoconjugare ireversibilă, formă sub care se elimină în urină. O mică parte din testosteron (1%) se elimină în urină ca glucuronat și mai puțin ca sulfat de testosteron.

Activitatea androgenică a diverșilor metaboliți este diferită. Deși testosteronul este convertit în țesuturi în metabolitul său foarte activ DHT, el rămîne cel mai puternic androgen circulant, androstendionul, DHEA și androsteronul fiind de 5—20 de ori mai puțin activi. La om, în perioada prepubertară, androstendionul prevalează în sînge, raportul androstendion/testosteron fiind egal cu 2, pe cînd la adult acest raport scade la 0,08. În condiții patologice (cancer, mixedem), raportul 5α/5β-reductază se modifică în favoarea 5β-reductazei, avînd drept consecință acumularea de metaboliți androgeni mai puțin activi, datorită formării cu precădere a etiocolanolonului. Anomaliile metabolice ale hormonilor steroizi pot sta astfel la baza unor sindroame testiculare, în care insuficiența testiculară este determinată nu atît de un defect de producție, cît de un defect de metabolizare a hormonilor steroizi. În anumite condiții, ca de exemplu în cazul administrării unor medicamente care cresc activitatea enzimelor hidroxilante în ficat (fenobarbital), activitatea testosteronului scade.

Rata producției de androgeni

Testosteronul, ca și alți androgeni existenți în organism, nu derivă numai din secreția endocrină, ci și din sinteză în țesuturile periferice. Astfel testosteronul plasmatic provine atît din secreția testiculară, și într-o mică măsură corticosuprarenaliană, cît și din conversiunea androstendionului și a DHEA. Ca urmare, atît concentrația sa plasmatică, cît și eliminările urinare sînt superioare cantităților de hormon secretat. Studiul factorilor răspunzători pentru menținerea nivelului androgenilor plasmatici cuprinde atît măsurarea ratei de intrare a steroizilor în plasmă, cît și secreția și rata de conversiune a diverșilor precursori. Rata de producție a androgenilor (PR) în compartimentul sanguin este mai bine apreciată prin produsul dintre rata *clearance*-ului metabolic (MCR) (volumul de sînge epurat ireversibil de steroid în unitatea de timp) și concentrația plasmatică a steroidului exprimată prin relația:

PR = MCR × concentrația plasmatică a steroidului.

Din calculul ratei de producție a mai multor androgeni, care contribuie la fondul comun plasmatic de androgeni, reiese evident că testosteronul este singurul androgen important în circulație, ceilalți contribuind relativ puțin la androgenicitate.

TABELUL IV

FONDUL COMUN DE ANDROGENI DIN SÎNGE (DUPĂ DORFMAN) (35)

Steroidul	PR (μg/24 de ore)	Acțiune relativă
Testosteron	7 000	100
Androstendion	2 250	10
DHT	343	250
Androstan 3α-diol	348	150
Androstendiol	960	20

Excreția androgenilor

Testosteronul și diverșii săi produși de catabolism se elimină prin urină în cea mai mare parte ca 17-CS și în cantități minime sub alte forme.

Testosteronul liber urinar se excretă în cantitate mai mică de 5 μg/24 de ore, iar cantități ceva mai mari se elimină sub formă conjugată. Glucuronatul de testosteron se găsește în urina bărbatului adult între 20—150 μg/24 de ore, valorile maxime fiind prezente între 25—35 de ani, în timp ce la prepuberi eliminările sînt sub 1 µg/24 de ore. Deși glucuronatul de testosteron nu provine exclusiv din testosteron, ci și din alți hormoni (DHEA, androsteron, 17-hidroxiprogesteron), determinarea sa poate constitui totuși un parametru util în practică pentru evaluarea funcției endocrine a testiculului. Un argument în favoarea importanței sale ca indicator al androgenicității îl constituie faptul că nivelul său nu este influențat de testele de blocare sau de stimulare a secreției suprarenaliene, dar concentrația sa crește după administrare de gonadotropină corionică (GC). Ca și alți produși finali ai metabolismului androgenic, glucuronatul de testosteron este în funcție de mai mulți parametri, printre care: rata de secreție a testosteronului, metabolismul hepatic al testosteronului și al altor hormoni androgeni cît și *clearance*-ul renal.

Sulfatul de testosteron a fost identificat în urină în cantități mici, avînd o rată de excreție la bărbatul adult de 10 µg/24 de ore. În urina bărbatului se mai găsește și glucuronat de DHEA, a cărui rată de excreție este de 100—200 µg/24 de ore.

17-CS urinari. Pînă nu demult producția testiculară de testosteron era apreciată doar prin metaboliții săi principali, 17-CS. Introducerea determinării directe a testosteronului plasmatic a constituit un pas uriaș în investigările hormonale, dar dozarea 17-CS urinari continuă a fi utilizată și în prezent. Valoarea lor în ce privește aprecierea androgenicității testiculare este însă limitată, întrucît numai 30% din acești metaboliți sînt de proveniență testiculară, restul de 70% derivînd din catabolismul steroizilor corticosuprarenalieni. Concentrațiile maxime urinare de 17-CS sînt prezente la adult, media lor fiind de 14 mg/24 de ore, cu variații între 6 și 21 mg. Principalii 17-CS urinari, androsteronul și etiocolanolonul, apar în cantitatea cea mai mare în urină sub formă de sulfoconjugați hidrosolubili. Principalii precursori ai 17-CS sînt: în primul rînd DHEA, urmat de testosteron, androstendion, cortizol și un mare număr de precursori steroizi minori. Valorile 17-CS scad cu vîrsta, sînt reduse în hipogonadism, insuficiența suprarenaliană, insuficiența hipofizară și în ciroză. S-au descris valori foarte mari, peste 1 000 mg/24 de ore, în carcinomul corticosuprarenal și valori mari în sindromul adrenogenital congenital sau în tumori ale celulelor Leydig. 17-CS nu trebuie confundați cu 17-cetogenii (17-CGS), care pot fi convertiți în 17-CS prin tratament cu reactivi oxidanți. Ei includ trei grupe de steroizi și anume: 17-deoxicortizolul, cortizolul, cortizonul și tetrahidroderivații lor, steroizii care au suferit reducerea grupării 20 (cetocortol și cortolon) și pregnantriolul. Dozarea 17-CGS, deși nu este specifică, se utilizează pentru aprecierea producerii de hormoni steroizi suprarenalieni.

Împreună cu 17-CS, în urina bărbatului se mai elimină și androstandiolul și etiocolandiolul, metaboliți ai testosteronului. Considerați multă vreme ca produși de reducere ai 17-CS, acești metaboliți au căpătat importanță clinică abia după demonstrarea provenienței lor din conversiunea directă a testosteronului, ceea ce face ca determinarea lor urinară să aibă o valoare deosebită în diagnosticul hipogonadismului.

Mecanismul de acțiune a androgenilor

Androgenii acționează la nivel celular avînd efecte diferite în funcție de caracteristicile organului sau țesutului asupra căruia acționează. Efectele principale se exercită asupra aparatului genital masculin (tubi seminiferi, canal deferent, prostată, vezicule seminale, penis), dar androgenii stimulează și metabolismul proteic și sinteza enzimatică specifică în diverse ţesuturi (muşchi, piele, rinichi, glande salivare, măduvă osoasă etc.).

O etapă nouă în înţelegerea metabolismului subcelular al testosteronului şi al legării sale în organele-ţintă a început odată cu descoperirea receptorilor intracelulari pentru hormoni în organele androgendependente. S-a putut dovedi existenţa de receptori proteici cu afinitate specifică pentru androgeni (*Androgen Binding Protein* — ABP) în citoplasma şi în nucleul celulelor organelor-ţintă, diferiţi între ei în cele două componente celulare. Caracteristic pentru celulele care răspund puternic la androgeni este prezenţa enzimei NADPH-5α-steroid-reductaza, localizată în nucleu şi în microsomi, enzimă necesară conversiunii androgenilor în metaboliţi activi. Capacitatea androgenilor de a pătrunde în celule sau ţesuturi este legată şi de proporţia în care ei sînt legaţi de β-globulina specifică. Se ştie că pentru a deveni activ la nivel intracelular testosteronul este convertit în mai mulţi metaboliţi 5α-reduşi, dintre care cei mai importanţi sînt 5α-DHT, 5α-androstan-3α-17β-diol (3α-diol) şi epimerul său, 3β-diol (80). În organele-ţintă testosteronul este convertit, sub acţiunea enzimelor reductoare, în special în metabolitul său foarte activ 5α-DHT, care este concentrat în celulă, de către ABP, în citosol. Complexul steroid-proteină astfel format este transportat în nucleu, unde se leagă de un acceptor sau de o proteină diferită, reglînd astfel sinteza proteică specifică şi creşterea celulară. Studii autoradiografice localizează DHT în cromozomi, unde este legat de proteinele acide, din care este eliberat lent.

Efecte asupra organelor-ţintă

Organele genitale masculine reprezintă principalele ţesuturi-ţintă pentru androgeni. Testosteronul străbate membrana tubilor seminiferi care au un echipament enzimatic 5α-reductazic şi se leagă de o ABP, sintetizată de celulele Sertoli, sub control FSH. În tubi, testosteronul este convertit în DHT, care pătrunde în nucleu legat de o proteină specifică şi aici îşi exercită efectele stimulatoare asupra spermatogenezei. Lipsa androgenilor în condiţii patologice explică efectele dăunătoare asupra dezvoltării tubilor şi a epiteliului seminifer.

O serie de experienţe confirmă că testosteronul, după conversiune în metaboliţi mai activi, promovează creşterea şi funcţia organelor sexuale accesorii. Prostata are cea mai mare putere de conversiune a testosteronului, urmată de veziculele seminale şi de epididim, aceasta fiind şi ordinea intensităţii efectelor testosteronului asupra acestor organe. Injectat în prostata ventrală la şobolan, testosteronul este rapid legat de cromatina nucleară, ca DHT, iar interacţiunea androgen-nucleu determină modificări profunde în organele-ţintă. Administrarea, de pildă, timp de cinci zile a testosteronului la şobolan creşte de 12 ori activitatea 5α-reductazei în prostata ventrală. După castrare scade conţinutul prostatei şi al veziculelor seminale în ADN, dar mai ales în ARN, iar administrarea de androgeni readuce la normal sinteza proteică prin apariţia de noi ribosomi, care au o capacitate intrinsecă mai mare de a încorpora aminoacizi. O mare parte din ribosomii prostatei sînt legaţi de membrană, la fel ca şi în alte ţesuturi secretoare. Administrarea de androgeni la castraţi promovează formarea ribosomilor şi creşte rata respiraţiei şi densitatea mitocondriilor în celulele epiteliale. Perfuzii cu testosteron marcat au precizat că citoplasma prostatei conţine în special DHT şi androstandiol (3α-diol), pe cînd nucleul conţine numai DHT şi testosteron. DHT intră în nucleu, probabil, printr-o reacţie energetico-dependentă şi este luat de proteinele nucleare. Receptorul complex DHTproteină se leagă de ADN şi stimulează sinteza ARN pe calea activării ARN-polimerazei.

Mecanismul de acţiune intracelular al testosteronului la nivelul veziculelor seminale este acelaşi ca în prostată, DHT determinînd activarea creşterii şi a funcţiei secretorii a acestor glande sexuale accesorii. Epididimul este de asemenea un organ androgendependent, avînd 5α-reductază în celulele sale.

Unele arii ale creierului, şi anume unii neuroni hipotalamici, dar şi hipofiza, s-au dovedit că posedă zone care captează testosteronul şi produc conversiunea sa în DHT. Nu s-au găsit însă receptori proteici pentru testosteron. La nivelul hipotalamusului, androgenii determină maturizarea sexuală şi comportamentul sexual, dovadă fiind scăderea sau absenţa potenţei şi a libidoului la hipogonadici şi revenirea potenţei după tratament cu hormoni androgeni. Se pare totuşi că la animalele castrate comportarea sexuală nu poate fi restabilită cu DHT.

Acţiunea anabolică exercitată de testosteron asupra proteinelor este răspunzătoare de creşterea constatată la pubertate şi de menţinerea masei musculare la adult (acţiune miotropă). Androgenii promovează încorporarea acizilor aminaţi în muşchii animalelor castrate, iar o serie de steroizi anabolici pot contracara influenţa inhibitoare a glucocorticoizilor asupra sintezei proteice în muşchi; de asemenea androgenii produc retenţie de N şi de minerale (Na, K, P, Ca). După castrare creşte creatinuria şi scade creatinfosfatul seric, iar tratamentul cu testosteron scade creatinuria, ceea ce indică probabil că mai multă creatină este disponibilă pentru ca, împreună cu ATP, să formeze creatinfosfatul, substanţă importantă în metabolismul energetic al muşchiului. În studii experimentale mai vechi s-a arătat că testosteronul creşte conţinutul muşchiului cardiac în glicogen şi fosfat, iar recent s-a demonstrat că şi captarea glucozei şi sinteza glicogenului în muşchi sînt procese androgendependente.

Acţiunea renotropă (nefrotropă) a androgenilor este cunoscută mai de mult. La şobolanii masculi rinichii sînt semnificativ mai mari decît la femelele de aceeaşi vîrstă, iar după castrare se poate produce atrofie renală (78). Dintre steroizii androgeni, acţiunea renotropă maximă o exercită cei cu grupare 17β-hidroxil şi grupa ceto la C_3. Cercetări experimentale sugerează că acţiunea primară renotropă a androgenilor s-ar explica prin influenţarea conţinutului în acizi nucleici, probabil prin inducerea de către ADN a unei producţii accelerate de ARN şi a unei sinteze crescute de ARN microsomial, cu creşterea consecutivă a producţiei de proteine şi enzime. După castrare, scăderea greutăţii rinichiului este însoţită de scăderea conţinutului în ribonuclează acidă, dar nu şi al ribonucleazei alcaline, iar majoritatea steroizilor care cresc greutatea rinichiului produc creşterea activităţii fosfatazei acide şi a arginazei şi scăderea fosfatazei alcaline. S-a mai constatat că propionatul de testosteron creşte conţinutul rinichilor în β-glucuronidază la animalele castrate.

Observaţiile pe băieţi castraţi prepuberal au atras atenţia asupra creşterii exagerate în lungime şi a creşterii extremităţilor, dovedind astfel efectul inhibitor al androgenilor asupra creşterii oaselor la prepuberi. Administrarea testosteromului accelerează maturarea epifizară, determinînd progresiunea rapidă a vîrstei osoase. Prin retenţia de minerale, testosteronul şi steroizii anabolici, ca şi estrogenii, exercită efecte terapeutice în osteoporoza senilă, pozitivînd bilanţul calcic, iar în fracturi stimulează formarea mai rapidă a calusului şi influenţează formarea matricei organice.

Testosteronul, acţionînd asupra rinichiului, stimulează şi sinteza de eritropoietină, care, cum se ştie, activează eritropoieza. Derivaţii 5β-hidrogenaţi ai testosteronului, formaţi mai ales în ficat, influenţează direct ţesutul medular, stimulînd sinteza hemului prin creşterea activităţii Δ-aminolevulinicacidsintetazei, enzimă foarte importantă pentru sinteza hemului. În eritrocitele de om s-a găsit 17β-hidroxisteroidreductază, enzimă care catalizează interconversiunea testosteronului în androstendion (128), iar în granulocite şi limfocite s-a semnalat de asemenea prezenţa 17β-hidroxireductazei, a 5α-reductazei şi a 3β-hidroxisteroiddehidrogenazei. Ca urmare, deşi măduva osoasă nu este un ţesut tipic androgendependent, testosteronul produce totuşi modificări în metabolismul acizilor nucleici, atît prin efect direct asupra unor celule medulare, probabil înrudite cu linia eritropoietică, cît şi indirect, prin stimularea sintezei de eritropoietină (140). Celulele medulare nu pot însă transforma testosteronul în DHT şi, ca urmare, la acest nivel hormonul activ este testosteronul. Studii cu testosteron marcat, injectat în măduva osoasă la şobolan, au arătat că hormonul este captat de citozol, dar mai ales de fracţia nucleară (106). Celulele măduvei osoase, ca şi cele renale, se pare că au foarte puţini receptori citosolici pentru testosteron, în schimb nucleul acestor celule posedă receptori proteici cu afinitate pentru testosteron, dar nu şi pentru DHT. Ca urmare, hormonul liber este transportat din citoplasmă în nucleu unde formează un complex testosteron-receptor proteic, care stimulează activitatea ribonucleazei specifice localizată mai ales în nucleu.

Propionatul de testosteron şi steroizii anabolici stimulează activitatea fibrinolitică a sîngelui la cei cu boală arterială ocluzivă. Această acţiune a testosteronului ar putea avea implicaţii terapeutice în relaţie cu boala ischemică.

La om, androgenii influenţează pozitiv creşterea părului, în special a celui axilar, pubian şi facial; de asemenea, androgenii cresc conţinutul de colagen din piele (53), stimulează mitozele în epidermul şoarecelui şi pigmentarea în unele arii ale pielii (scrot), precum şi activitatea glandelor sebacee. Histochimic s-a dovedit activitatea 3β-hidroxisteroiddehidrogenazei în glandele sebacee, în cazuri de acnee, dar nu s-au putut evidenţia diferenţe intersexuale în ce priveşte activitatea acestei enzime. Studii efectuate *in vitro*, pe biopsii de piele (48) în care s-a urmărit efectul hormonilor sexuali asupra ţesutului conjunctiv, au demonstrat că androgenii produc edem şi îngroşarea fibrelor colagene la hipogonadici. La bătrînii trataţi cu testosteron s-a observat un aspect histologic de proliferare şi creştere a fibrelor elastice din ţesutul conjunctiv. Pe biopsii de piele prelevate de la tineri s-a arătat că pielea poate converti *in vitro* testosteronul în DHT. În cazul în care ţesuturile-ţintă, respectiv pielea, nu răspund la testosteron endogen sau exogen, înseamnă că există o rezistenţă sau insensibilitate a organului terminal, care poate fi exprimată selectiv prin absenţa părului de pe faţă. Absenţa părului de pe corp a fost semnalată în sindromul de feminizare testiculară, afecţiune de natură genetică, în care, probabil, lipseşte receptorul proteic citosolic pentru testosteron şi pentru DHT, fapt pentru care androgenii nu pot iniţia funcţiile lor în interiorul celulei. În 1974 s-a relatat pentru prima dată defectul sau absenţa receptorului hormonal intracelular pentru DHT, la doi gemeni masculi cu organe genitale externe feminine (73). Demonstrarea a fost făcută pe nucleii fibroblaştilor din piele în cultură şi constituie prima descriere a absenţei receptorului proteic într-un ţesut nemalign.

Androgenii favorizează ateromatoza, mai ales la nivelul coronarelor, în cazul cînd metabolizarea lor în ficat urmează calea 5β, cu formare predominantă a etiocolanolonului în raport cu androstendionul. Alte studii au relatat creșterea în ser a lipoproteinelor cu densitate înaltă, lipsite de importanță patogenică în ateroscleroză, după estrogeni și scăderea lor după androgeni. S-au mai notat scăderi marcate ale trigliceridelor și colesterolului după administrare combinată de androsteron și tiroton sau după metiltestosteron. Rolul patogenic al insuficienței androgenice în hiperlipemie rămîne însă deocamdată neelucidat.

Experiențe *in vitro* pe jejunul izolat au demonstrat că testosteronul scade răspunsul la histamină, pe cînd estrogenii sînt lipsiți de acest efect. Întrucît astmul are o incidență crescută la copii și bătrîni și apare mai rar la adulți, s-a sugerat că testosteronul ar deprima sensibilitatea la histamină, care este eliberată în timpul crizei astmatice.

Dinamica androgenilor

Determinări repetate de testosteron în decursul a 24 de ore au arătat multiple fluctuații ale valorilor individuale, precum și oscilații rapide la intervale de 4—20 de minute (142), care impun o interpretare prudentă a variațiilor descrise după intervenții chirurgicale (171, 139), stres emoțional (82), efort fizic (150), raport sexual (43), precum și a modificărilor descrise la homosexuali (79). S-a putut dovedi existența unui ritm circadian, în sensul că nivelurile maxime au fost găsite dimineața, în jurul orei 8 și nivelurile minime seara, în jurul orei 22. Valorile testosteronului plasmatic nu sînt influențate nici de FSH, nici de HMG, în schimb sînt crescute de LH, iar perfuzii cu ambii hormoni gonadotropi (FSH și LH) demonstrează un sinergism de acțiune în ceea ce privește producția de testosteron.

Extinderea posibilităților de determinare directă a testosteronului în plasmă și urină a sugerat cercetări care au avut ca scop să stabilească eventuala existență a unei secreții ciclice a testosteronului, asemănătoare cu cea descrisă la femeie.

La un lot de tineri s-au urmărit variațiile nivelului sanguin al testosteronului pe o perioadă de două luni, prin determinări la interval de două zile. La majoritatea subiecților s-au găsit fluctuații substanțiale ale testosteronului și existența unor cicluri cu durată variabilă între 8 și 30 de zile. Perioada acestor ritmuri sau cicluri prezintă variații individuale, dar în genere este mai lungă de zece zile. Alte cercetări (69) au demonstrat existența unor vîrfuri regulate ale testosteronului urinar la aproximativ 12 zile, sugerînd modificări ciclice ale secreției testiculare de hormoni androgeni. Rezultatele confirmă datele altor autori, care au demonstrat modificări ciclice în excreția 17-CS, care tindeau să fie sincrone cu 17-OHCS de proveniență corticosuprarenaliană.

Cercetarea relației dintre funcția sexuală și excreția de testosteron a demonstrat că activitatea sexuală are efect slab asupra apariției cu regularitate a vîrfurilor urinare de testosteron, totuși creșterea nivelului testosteronului excretat a fost paralelă cu activitatea sexuală. S-a sugerat că evacuarea conținutului tractului genital în urma activității sexuale ar putea fi asociată cu stimularea secreției de testosteron. Aceiași autori (69) au investigat nivelul descărcărilor de testosteron la subnutriți cu stare fizică alterată sau la bolnavii cu tulburări digestive severe și au găsit valori mai scăzute. Recent, unii autori (86) au efectuat determinări repetate de testosteron înainte și după coit, demonstrînd că valorile testosteronului nu sînt influenţate de activitatea sexuală şi nici nu se modifică semnificativ la bărbaţii care au avut o perioadă de abstinenţă de două luni.

Androgenii sintetici. Steroizii anabolizanţi

Sinteza de androgeni a fost determinată în primul rînd de necesitatea instituirii terapiei de substituţie în insuficienţele testiculare prin funcţie deficitară sau absenţa celulelor Leydig. Cercetări asidue, întreprinse în acest domeniu, au dus la sinteza a numeroşi esteri de testosteron şi de combinaţii de esteri cu proprietăţi diferite, unii avînd în special efect asupra sexualizării şi comportării sexuale, alţii efect predominant anabolic. Dozajul şi durata tratamentului cu derivaţii sintetici de testosteron trebuie adaptate la severitatea insuficienţei gonadice şi la răspunsul individual. Unele preparate, ca testosteronul neconjugat, administrat sub formă de implant, sau propionatul de testosteron au efect rapid şi un timp de înjumătăţire de 24—48 de ore. În schimb, esterii (enantat), hexahidrobenzoat, fenilpropionat, ciclopentil-propionat, undecylenat, valerianat, caprinoilacetat ş.a.) sînt liposolubili şi se resorb lent, avînd timp de înjumătăţire de lungă durată.

Propionatul de testosteron este cel mai utilizat androgen sintetic. Acţionează asupra centrilor sexuali, provocînd erotizare şi stimularea dezvoltării funcţiei glandelor sexuale accesorii; are cea mai puternică acţiune la nivelul ţesuturilor androgen-dependente. Administrat în doze zilnice de 25 mg, timp de peste 3 săptămîni, drogul inhibează secreţia şi eliberarea gonadotropilor prin mecanism de *feedback* şi, ulterior, deprimă spermatogeneza. Acţiunea sa este de scurtă durată (1—2 zile).

Cypionatul de testosteron este esterul 17β-ciclopentil-propionat al testosteronului. Activitatea sa fiziologică este calitativ similară cu aceea a testosteronului şi esterilor săi, dar efectul este prelungit, o singură injecţie de 200—400 mg avînd efect timp de două-patru săptămîni. Drogul promovează dezvoltarea caracterelor sexuale la băieţii cu pubertate întîrziată, fiind indicat de asemenea în hipogonadism şi în tulburările de climacteriu. Avînd şi efecte anabolice, cypionatul de testosteron este indicat în osteoporoza senilă şi panhipopituitarism. Ca toate preparatele de testosteron, este contraindicat în carcinomul de prostată.

Fenilpropionatul de testosteron (Testolent, Retandrol etc.) este de trei ori mai puternic decît propionatul.

Enantatul de testosteron Androtardil, Testoviron) reţine mai puţin azotul decît propionatul şi are acţiune lentă. Efectul său anabolic este inferior metiltestosteronului şi propionatului de testosteron. La copii, dozele de 100 mg pe săptămînă produc erecţie şi erotizare, creşterea falusului, stări de nelinişte şi agitaţie. Este recomandat în tratamentul adenomului de prostată, hipogonadism, impotenţă pe fond de insuficienţă androgenică, tulburări circulatorii. S-au relatat rezultate foarte bune cu acest preparat şi în psihozele senile. A mai fost administrat în tulburări coronariene şi în artroze endocrine. Administrarea de doze de 200 mg, la interval de două săptămîni, timp de mai multe luni, la băieţi prepuberi cu creştere staturală excesivă, accelerează închiderea cartilajelor epifizare.

Hexahidrobenzoatul de testosteron (Sterandril) are de asemenea acţiune lentă.

S-a încercat combinarea preparatelor cu acţiune puternică, dar rapidă (propionatul), cu esterii cu acţiune lentă, ca de exemplu în Triolandren, care conţine propionat de testosteron (20 mg), valerianat (80 mg) şi undecilenat (150 mg). Propionatul asigură pătrunderea rapidă în organism, iar valerianatul prelungeşte efectul iniţial al acestuia. Asocierea acestor esteri asigură prin urmare acţiunea de durată şi totodată efectul rapid al terapiei hormonale.

Asocierea a patru esteri de testosteron: propionat (30 mg), fenilpropionat (60 mg), izocapronat (60 mg) şi capronat (100 mg) (Sustanon) realizează un preparat cu acţiune de trei ori mai puternică decît a propionatului. Efectele fenilpropionatului şi ale izocapronatului apar după 24 de ore de la administrare şi se menţin două săptămîni, iar capronatul devine activ cînd încetează efectul celorlalţi esteri.

Preparate orale de testosteron. Pînă la sintetizarea mesterolonului, în 1966, preparatele orale au constatat în derivaţi alchilaţi la C_{17} şi derivaţi de androstendiol, cele mai cunoscute fiind cele metilate, de tipul *metiltestosteron* (Androral, Testopropan, Metandren, Perandren, Testoviron etc.) şi derivaţi ai acestuia.

Fluoximesteronul (Halotestin, Ultandren, Androsterol), derivat halogenat, este obţinut prin introducerea unei grupe 9α-fluoro la metiltestoteron (α-fluoro-11-β-hidroxi-17-metiltestosteron). Are acţiune în special pe organele genitale şi o slabă acţiune de erotizare. Preparatul are o mare capacitate androgenă şi anabolică, de zece ori mai mare ca a metiltestosteronului şi o toxicitate de trei-patru ori mai mică decît a altor preparate orale. A fost utilizat la băieţi cu hipotrofie staturală şi vîrstă osoasă întîrziată. Drogul accelerează ritmul de creştere, produce creşterea în lungime şi stimulează dezvoltarea falusului, dar nu determină apariţia libidoului şi nici a masturbării, motiv pentru care este indicat în special în tratamentul diverselor tulburări la prepuberi. S-a demonstrat de altfel, la şobolanul castrat, că fluoximesteronul stimulează creşterea şi activitatea glandelor sexuale accesorii, dar nu restabileşte comportamentul copulator, pe cînd cantităţi mici de propionat de testosteron normalizează comportamentul sexual (6). Dozele terapeutice prelungite de fluoximesteron determină scăderea testosteronului plasmatic, probabil prin inhibarea secreţiei de LH.

În cursul tratamentului cu preparate orale alchilate la C_{17} (metiltestosteronul şi mai puţin fluoximesteronul) pot apărea alterări în funcţia hepatică, caracterizate histologic prin stază în capilarele biliare şi leziuni moderate parenchimatoase, iar clinic prin fenomene de icter obstructiv. Suprimarea tratamentului este urmată rapid de revenire la normal.

Mesterolonul (Proviron) este un nou androgen activ oral, caracterizat prin prezenţa unei grupe α la C_1 şi prin absenţa alchilării la C_{17} (1α-metil-5α-androstan-17β-ol, 1,3-on). Este interesant de menţionat faptul că, deşi are acelaşi spectru de activitate cu testosteronul, Mesterolonul nu are efecte supresoare hipofizare; administrarea zilnică a dozei de 100 mg, pe o perioadă îndelungată de timp, nu blochează hipofiza şi nu scade nivelul testosteronului plasmatic. Această particularitate se datorează prezenţei grupului metil adiţional, care împiedică conversiunea în estrogeni; de asemenea, fiind lipsit de gruparea metil la C_{17}, nu prezintă riscul producerii stazei biliare. Mesterolonul formează o legătură mai stabilă cu globulina care vehiculează testosteronul şi este excretat în urină ca 1α-metilandrosteron, fiind detectat în fracţiunea 17-CS. Pentru a fi activ la nivelul structurilor androgendependente, Mesterolonul este convertit în metaboliţii săi 5α-reduşi (DHT, 3α- şi 3β-dioli). Are indicaţii în subfertilitatea masculină (oligospermie, astenospermie), pentru efectele de stimulare a spermatogenezei.

Undecanoatul de testosteron, activ oral, este un preparat nou, deocamdată în studiu, cu formula 17β-hidroxi-3,4-androstan-3-on-17β-undecanoat. Nu este nociv şi este activ oral, mai ales dacă este administrat în ulei de arahide, care are rolul de a stimula producerea de chilomicroni. Se ştie că testosteronul neesterificat este ineficient pe cale orală, deoarece este absorbit în cantitate mică şi este rapid metabolizat în ficat, doar o cantitate prea mică ajungînd în circulaţia sistemică. Fiind încorporat în chilomicroni undecaoatul de testosteron este protejat de enzimele peretelui intestinal şi, fiind transportat pe cale limfatică în circulaţia sistemică, el ocoleşte ficatul (117).

Steroizii anabolici. În ultimele trei decade s-au dezvoltat considerabil studiile privitoare la modificările structurale ale hormonilor steroizi, obţinîndu-se compuşi cu structuri preparate sintetic, diferite în parte de hormonii steroizi naturali (testosteron, progesteron etc.). Steroizii anabolici pot fi consideraţi ca fiind derivaţi ai androgenilor, întrucît originea lor este testosteronul, iar structurile chimice sînt în strînsă corelaţie între ele. Sinteza acestor preparate a pornit de la constatarea că raportul acţiune androgenă/acţiune anabolică este variabil la diverse substanţe cu acţiune asemănătoare androgenilor.

Unul din primele preparate cu activitate predominant anabolică a fost 17α-metilandrost-5-en-3β-17-diol, iar ulterior au fost preparaţi numeroşi alţi derivaţi testosteronici, cu efect predominant anabolizant şi efect slab virilizant. În prezent există numeroşi steroizi anabolici care provin din androstan — scheletul tuturor androgenilor — şi care cuprind grupul androstanolonului, androstendiolului (metilandrostendiol, derivaţii de 19 nortestosteron sau de norandrostanolon), etinilestrenolon etc. Prin introducerea unui atom de clor, respectiv a unui hidroxil, în structura testosteronului, iau naştere preparate ca Steranabolul şi Dianabolul; din 17α-metiltestosteron, androgen cu acţiune orală, derivă Dianabolul şi Ultandrenul (9α-fluorometiltestosteron) etc.

Un loc special din punct de vedere chimic şi biologic îl deţin 19-norsteroizii, derivaţi androstanici cărora le lipseşte grupul metil la C_{19}, terminologia lor semnificînd înlăturarea grupului metil la C_{19} şi înlocuirea lui cu H. Din acest grup, cei mai importanţi sînt 17α-etinilnortestosteronul (Nilevar), 19-norfenilpropionatul de testosteron (Durabolin) şi Decadurabolin.

Steroizii anabolici au numeroase utilizări, fiind indicaţi în tulburările de creştere la copii, denutriţii, osteoporoze, întîrzieri în vindecarea fracturilor, afecţiuni cu degradare proteică (tirotoxicoză, sindrom Cushing, traume şi fracturi), carcinomul mamar şi hipercorticismul indus de terapia abuzivă cu corticoizi, miopatii, afecţiuni renale, hepatita cronică, leucemii etc.

Antiandrogenii

Antiandrogenii sînt substanţe care împiedică acţiunea androgenilor exogeni şi endogeni la nivelul organelor-ţintă, prin competiţie cu locurile receptoare pentru androgeni, indiferent dacă acestea sînt localizate în organe şi ţesuturi specific sexuale, sau în organe nesexuale (piele şi anexe, oase, muşchi, rinichi, sistem nervos). Compuşii cu acţiune antiandrogenică trebuie diferenţiaţi de substanţele care scad sinteza şi eliberarea RH şi a gonadotropilor hipofizari şi de cele care acţionează direct pe gonade, inhibînd sinteza sau secreţia de androgeni, condiţii îndeplinite în prezent de cîteva sute de substanţe. Majoritatea acestor compuşi nu au însă utilizare terapeutică, întrucît, fie că au acţiune antiandrogenică, slabă, fie că sînt toxici, fie că în cantități mari au activitate androgenică. Activitatea antiandrogenică se determină pe organele sexuale accesorii (veziculele seminale și prostată), care involuează rapid după castrare, proces care poate fi prevenit prin administrare de androgeni. Gradul de inhibiție a acestui proces în prezența antiandrogenilor definește activitatea antiandrogenică a acestor droguri.

Structură chimică. Cei mai activi antiandrogeni utilizați în clinică sînt steroizii derivați ai hidroxiprogesteronului: cyproteronul, lipsit de acțiune progestativă, acetatul de cyproteron și un compus apropiat ca structură chimică, acetatul de clormadinon, ambii cu acțiune gestagenă bine cunoscută (116). Alți compuși sînt înrudiți structural cu testosteronul, reprezentantul principal fiind benorteronul (17α-metil-β-nor-4-androsten-17-ol-3-on, sau prescurtat 17α-metil-β-nortestosteron). Un mare număr de derivați norsteroizi ai testosteronului și progesteronului s-au dovedit de asemenea a avea acțiune antiandrogenică, așa cum se cunosc și o serie de compuși nesterolici cu efecte similare. În sfîrșit, o serie de compuși pregnan de tip progestagen s-au dovedit experimental a avea acțiune antiandrogenică, de exemplu acetatul de medroxiprogesteron.

Cyproteronul (6-clor-1,2α-metilen-4,6-pregnandien-17-ol-3,20-dion) este un antiandrogen activ experimental. La om are efecte competitive cu androgenii, atît la nivel hipotalamic, cît și la nivelul organelor genitale. Este dovedit că cyproteronul influențează complexul hipotalamo-hipofizar al bărbatului într-un mod similar castrării, crescînd eliberarea de GnRH, stimulînd astfel secreția de gonadotropi hipofizari și producerea în exces de androgeni, evidențiată prin creșterea valorilor testosteronului plasmatic. Datorită acestui mod de acțiune se poate afirma că cyproteronul este un antiandrogen „pur". Dozele de 100—400 mg pe zi nu inhibează spermatogeneza, nu afectează morfologia testiculului și nici concentrația fructozei seminale, cresc concentrația testosteronului plasmatic și valorile 17-CS urinari, dar nu modifică valorile gonadotropilor. Efectele terapeutice ale Cyproteronului sînt tranzitorii sau minore și de aceea a fost înlocuit în clinică cu acetatul său.

Acetatul de cyproteron (6-clor-1α-2α-metilen-4, 6-pregnandien-17-ol-3,20-dion acetat) (Androcur) este cel mai puternic progestagen, avînd o acțiune relativă de 1 000 de ori mai mare comparativ cu aceea a progesteronului. Ca și cyproteronul și clormadinonul (în mai mică măsură), drogul determină feminizarea fătului mascul, prevenind masculinizarea care apare în mod normal sub influența androgenilor într-un stadiu critic al dezvoltării fătului, de aceea administrarea sa la femeia gravidă este periculoasă, ea influențînd diferențierea sexuală a fătului. La femeie inhibiția gonadotropă este similară cu aceea produsă de progestageni, în schimb la bărbat activitatea antigonadotropă a acetatului de cyproteron este slabă. De fapt, acetatul de cyproteron are efecte asociate progestagenice și antiandrogenice. Față de alte preparate are avantajul că reduce sinteza testiculară de androgeni, prin componenta sa gestagenă sau antigonadotropă și, în plus, inhibează acțiunea androgenilor la nivelul organelor-țintă. Doza orală de 100 mg pe zi scade testosteronul plasmatic cu 1/5 față de normal, fără a modifica însă valorile serice ale FSH și LH. Efectul periferic al preparatului este mai puternic decît cel asupra nivelului testosteronului plasmatic. Astfel, la adultul castrat determină scăderea semnificativă a concentrației testosteronului plasmatic, în schimb libidoul și potența sînt relativ puțin scăzute, iar ejaculatul este prezent, deși în cantități reduse. După administrare timp de șase săptămîni a acetatului de cyproteron, la bărbatul normal se constată absența ejaculării, scăderea concentrației testosteronului plasmatic și reducerea importantă a libidoului și a potenței. Pentru acest efect acetatul de cyproteron are indicații majore în tratamentul devierilor sexuale și al hipersexualității patologice la bărbat. Organele cele mai sensibile la tratament sînt glandele genitale și organele sexuale accesorii, la animalul intact și la bărbatul normal drogul inducînd regresiunea prostatei și a veziculelor seminale și scăderea activității lor secretorii. Studii efectuate pe delincvenți sexuali și pe bărbați sănătoși au demonstrat că acetatul de cyproteron în doze mari produce afectarea fertilității, prin modificări morfologice și funcționale ale testiculului, caracterizate prin: reducerea numărului de spermatozoizi și a motilității lor, creșterea procentului de forme anormale și reducerea concentrației fructozei, care are origine în veziculele seminale, iar piesele histologice arată reducerea numărului spermatogoniilor, a spermatocitelor și a spermatidelor și creșterea marcată a numărului de celule germinale anormale. La vîrstnici tratați cu acetat de cyproteron pentru carcinom de prostată s-au semnalat prezența de alterări ale epiteliului seminal, depleția spermatogenezei, dezorganizare și descuamări tubulare și semne de degenerare a celulelor Leydig (94). La nivel intracelular, preparatul inhibează captarea și retenția testosteronului și a DHT de către receptorii specifici ai țesuturilor-țintă, împiedicînd astfel formarea complexului celular androgen-proteină (119). Modificările morfo-funcționale care apar după tratament îndelungat cu acetat de cyproteron sînt tranzitorii și dispar la întreruperea tratamentului.

Acetatul de clormadinon (6α-metil-4-pregnen-17-ol-3,20-dion acetat) (Estirona, Madinon-S, Gestomestrol etc.), al doilea progestagen puternic, are o activitate relativă de 330 de ori mai puternică decît aceea a progesteronului, dar și acțiune antiandrogenică. Drogul scade ușor eliminările urinare de 17—CS, prin inhibiția adenohipofizei și prin inhibiția producerii de androgeni de către testicul.

Benorteronul (17α-metil-β-nor-4-androsten 17-ol-3-on) reduce marcat captarea testosteronului radioactiv de către testicul. Acțiunea sa asupra scăderii nivelului testosteronului plasmatic este variabilă și, deci, neconcludentă. Nu are activitate antigonadotropă.

Acetatul de medroxiprogesteron (6α-metilpregnen-17-ol-3,20—dion-acetat) (Provera, Farlutal Gestovex, Norgest etc.) este preparat pur progestagen de tip pregnan. Produce masculinizarea fătului femel la animale gravide, dar are și efecte antiandrogenice.

Flutancidul ($\alpha\alpha\alpha$-trifluoro-2-metil-4-nitro-m-propiontoluididă) este un antiandrogen utilizat deocamdată doar experimental la rozătoare și cîini. Drogul acționează asupra structurilor sexuale masculine, întocmai ca și acetatul de cyproteron, însă, spre deosebire de acesta, are avantajul că, fiind un compus nesteroid, nu are efect progestativ. Preparatul, care reduce la cîine hipertrofia de prostată, promite să aibă largi aplicații în clinică.

Utilizarea clinică a antiandrogenilor. Deși studiile referitoare la antiandrogeni sînt la începutul lor, perspectivele terapeutice sînt promițătoare. În prezent, antiandrogenii au indicații în două categorii de afecțiuni și anume: în afecțiunile cu exces de androgeni plasmatici (pubertate precoce la ambele sexe, hirsutism la femeia adultă, calviție de tip masculin la femeie, virilizare la femeie prin tumori virilizante sau prin administrare de androgeni) și în afecțiunile cu nivel normal al androgenilor plasmatici, ceea ce face să se presupună că țesutul sau organul respectiv răspunde excesiv la cantități normale de hormoni (acnee și seboree la tineri de ambele sexe, hipersexualitate și devieri sexuale la bărbat, calviție la bărbat, hipertrofie benignă de prostată și tumori androgendependente, carcinom de prostată).

În toate aceste afecțiuni „androgene" scăderea testosteronului plasmatic cu ajutorul antiandrogenilor este urmată de ameliorări uneori semnificative ale tabloului clinic. În plus, în unele afecțiuni (hipertrofia și cancerul de prostată), antiandrogenii înlocuiesc cu succes estrogenii, care dau efecte nedorite (ginecomastie dureroasă, afecțiuni vasculare, alterarea stării generale și psihice etc.).

Aplicarea clinică și experimentală a antiandrogenilor contribuie la o mai bună înțelegere a acțiunilor fiziologice ale androgenilor la nivelul organelor și țesuturilor și totodată promit să constituie într-un viitor apropiat un mijloc terapeutic deosebit de valoros într-o serie de afecțiuni androgendependente.

Hormonii estrogeni

Estrogenii provin la bărbat din secreția testiculară și corticosuprarenaliană și din conversia periferică a hormonilor androgeni. În comparație cu hormonii androgeni, estrogenii se găsesc în cantități destul de mici, importanța lor fiziologică la bărbat fiind prea puțin cunoscută în prezent. Sursa estrogenilor circulanți a putut fi demonstrată prin măsurarea gradientului concentrației lor în sîngele venos periferic și cel al venei spermatice și în sîngele venos periferic și cel al venei suprarenale, cu care ocazie s-a arătat că testiculul secretă estronă (E_1) și estradiol (E_2), iar suprarenala numai E_1 (30).

Biosinteza estrogenilor în testicul are loc în celulele Leydig și, mai puțin probabil, în celulele Sertoli. Utilizarea testelor dinamice de stimulare a suprarenalei cu ACTH și de inhibare cu dexametazonă au adus date suplimentare, dovedind că la bărbat suprarenala secretă estronă și androstendion și că există o conversiune periferică a acestuia din urmă în estronă. Studii cinetice privind interconversiunea androgeni-estrogeni, utilizînd steroizi trasori, au indicat că 50% (32) pînă la 80–100% (2) din E_2 din sînge derivă, la bărbat, din conversiunea periferică a testosteronului și că aproximativ 80% din estrogenii totali circulanți provin din secreția testiculară sau din aromatizarea testosteronului în estrogeni și de aceea se poate afirma că majoritatea estrogenilor, la bărbat, au origine directă sau indirectă testiculară. Restul de estrogeni provin din conversiunea precursorilor androgenici suprarenalieni, dar și din secreția directă a suprarenalei. Aromatizarea testosteronului în estrogeni are loc nu numai în sîngele periferic, ci și în diverse țesuturi. Conversiunea testosteronului în E_2 a fost demonstrată experimental în neuronii hipotalamici după perfuzii cu testosteron marcat (114), în schimb nu s-au obținut estrogeni și după perfuzii cu DHT.

Valori. Variații fiziologice. Secreția de E_1 de către testicul este foarte mică (aproximativ 2μ/24 de ore), predominînd secreția de E_2. Se pare că secreția suprarenalei nu depășește cifra de 10 μ/24 de ore. Calculîndu-se rata de producție a estrogenilor în sînge și MCR, s-a apreciat că producția de estradiol 17β în sînge este de 30—40 μ/zi.

Studiindu-se valorile estrogenilor plasmatici la bărbați de diferite vîrste, s-a observat că scăderea concentrației testosteronului plasmatic odată cu vîrsta coincide cu creșterea simultană a estronei și estradiolului (122). S-au obținut următoarele valori bazale în sînge (31): la tineri 24,6—4,5 pg/ml pentru estronă și 18,5—3,5 pg/ml pentru estradiol; la bătrîni 36—7,2 pg/ml pentru estronă și 28,7—5 pg/ml pentru estradiol. La bătrîni s-a observat și creșterea valorilor TBG. Este posibil ca, la vîrstnici, alterarea metabolismului steroidic în ficat să constituie una dintre cauzele alterărilor concentraţiilor plasmatice (76), respectiv ale creşterii procentului de testosteron legat de globulină şi ale valorilor bazale ale estrogenilor.

S-a încercat aprecierea funcţiei testiculare prin stimularea cu HCG (500 U.I. la trei zile) a secreţiei de estrogeni testiculari, în condiţiile suprimării prin *feedback* a secreţiei de androgeni a corticosuprarenalelor şi gonadelor cu dexametazonă şi, respectiv, fluoximesteron, care are avantajul că nu se transformă în estrogeni. S-au constatat creşteri semnificative ale valorilor estradiolului (de 1,6 ori) şi ale testosteronului (de 1,5 ori). Pe baza acestor rezultate se consideră că 17β-estradiolul, dar nu şi estrona, ar putea constitui un parametru util pentru aprecierea funcţiei testiculare (76).

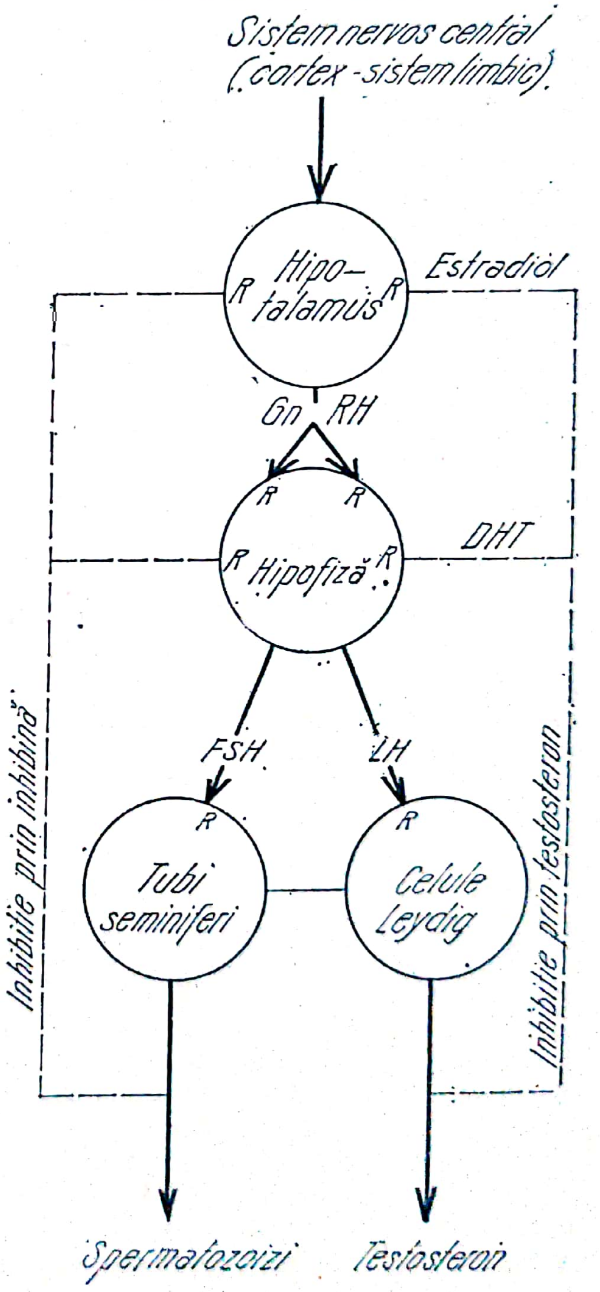
Efectele estrogenilor la bărbat. *In vitro*, adăugarea unor doze mari de estradiol şi de progesteron reduce conversia testosteronului în DHT; în schimb, nu se cunosc acţiunile estrogenilor *in vivo*, deşi ar fi necesar să fie cunoscute pentru o mai bună înţelegere a modului de acţiune a terapiei estrogenice în cancerul de prostată. Probabil că atît estradiolul, cît şi progesteronul acţionează la nivelul organelor periferice ca inhibitori competitivi ai 5α-reductazei, împiedicînd metabolizarea testosteronului în DHT. Mecanismul de acţiune antiandrogenică a celor doi compuşi este diferit de mecanismul de acţiune al antiandrogenului acetat de cyproteron.

Gonadostatul

Atît secreţia externă, cît şi cea internă a gonadei masculine sînt sub controlul direct al sistemului hipotalamo-hipofizar, care funcţionează pe baza mecanismului obişnuit de *feedback*. Controlul funcţiei de reproducere a bărbatului în întreaga ei complexitate implică însă şi participarea unor centri nervoşi superiori, supraetajaţi, precum şi a altor glande endocrine, întreg acest ansamblu constituind *gonadostatul* (fig. 25).

Zonele centrale principale ale sistemului nervos, reprezentate de cortextul fronto-orbital şi sistemul limbic, sînt ambele sensibile la stimuli extero- şi interoceptivi, în timp ce hipotalamusul, care deţine rolul fundamental în reglarea reproducerii, împreună cu hipofiza, formează o unitate anatomică şi funcţională

Fig. 25 — Schema sistemului hipotalamo-hipofizo-gonadic la bărbat.



sensibilă în special la stimuli interni. Influenţele hormonale se realizează în special de către nivelul steroizilor sexuali secretaţi de testicul, care închid circuitul reglator de *feedback*, acţionînd la nivelul structurilor hipotalamo-hipofizare, dar participă şi hormonii altor glande endocrine, în special cei corticosuprarenalieni, care influenţează atît secreţia, cît şi acţiunile steroizilor testiculari la nivelul organelor-ţintă. În ultimii ani cunoştinţele cu privire la fiziologia sistemului hipotalamo-hipofizar s-au îmbogăţit în mod impresionant, datorită în bună parte perfecţionării metodelor de explorare şi introducerii unor procedee sensibile şi de mare precizie, iar cunoştinţele acumulate au permis o înţelegere mai bună a mecanismelor de reglare a activităţii gonadei masculine.

Controlul hipotalamo-hipofizar

Adenohipofiza

Datele de anatomie funcţională la bărbat corespund celor descrise la femeie (a se vedea capitolul respectiv).

Gonadotropii

Structura şi proprietăţile fizico-chimice ale hormonilor gonadotropi au fost descrise detaliat în capitolul respectiv, la femeie.

Secreţie şi catabolism. Conţinutul hipofizei în hormoni gonadotropi la bărbat nu este diferit de cel al femeii, valorile fiind de 700 U.I. pentru LH şi 200 U.I. pentru FSH. Rezerva hipofizară de hormoni gonadotropi este apreciată prin măsurarea creşterii nivelului gonadotropilor plasmatici după administrare de GnRH sintetici. Nivelul hormonal de bază este scăzut în perioada prepubertară, ajunge la valori maxime la adult şi scade moderat în senescenţa masculină.

Rata de producţie a FSH este de 20—50 U.I. pe zi (129), iar timpul de înjumătăţire sau rata de dispariţie, atît pentru FSH marcat, cît şi pentru cel nemarcat, s-a găsit prin metode radioimunologice a fi de şase ore, timp mai lung decît cel de trei ore, apreciat prin metoda biologică. *Clearance*-ul renal al FSH a fost calculat la 0,64 ml/min. similar dealtfel cu cel raportat prin studii biologice. Timpul de înjumătăţire al LH variază între 30 şi 135 min.

Valorile plasmatice. Ca urmare a introducerii metodelor radioimunologice de dozare, FSH şi LH au putut fi studiaţi separat în plasmă şi urină, obţinîndu-se în acest fel observaţii preţioase cu privire la variaţiile lor în condiţii fiziologice şi în stări patologice. În genere, rezultatele obţinute de diverşi autori referitoare la nivelul gonadotropilor serici şi urinari coincid, în ciuda gradului diferit de specificitate a antiserului utilizat şi a diferenţelor de tehnică. Variabilitatea individuală pare să fie însă considerabilă, în plus existînd şi variaţii circadiene sau nictemerale ale concetraţiilor hormonilor.

Hormonii gonadotropi se găsesc în plasmă la toate vîrstele. Pînă nu de mult s-a crezut că hipofiza nu secretă gonadotropi în perioada prepubertară. Graţie metodelor moderne de studiu s-a constatat însă că gonadotropii sînt decelabili în plasmă şi urină destul de devreme în perioada prepubertară. Dacă se administrează la vîrstă tînără GnRH sintetic, se produc creşteri importante ale valorilor FSH şi LH plasmatici, atingînd valorile găsite la adult. În jurul vîrstei de 12 ani se observă, la băieţi, o creştere rapidă a LH plasmatic, care atinge apoi un platou, în timp ce FSH creşte lent şi gradat pînă la sfîrşitul pubertăţii, cînd valorile hormonului hipofizar corespund celor de la adult. La bărbat, spre deosebire de femeie, valorile gonadotropilor nu se modifică prea mult pe măsura înaintării în vîrstă; abia după 70 de ani se remarcă o uşoară creştere a nivelului LH plasmatic, fără modificări substanţiale ale nivelului FSH (143).

Nivelul hormonilor gonadotropi la adultul normal are următoarele valori (în ng/ml): 50—450 pentru LH şi 190—600 pentru FSH (159). Concentraţiile medii bazale, obţinute de diverşi autori prin metoda radioimunologică, exprimate în mU.I./ml, oscilează între 3,5± 3 (87) şi 14,3 + 1,7 (152) pentru LH şi între 7,6 ± 4,4 (87) şi 13,14 ± 9,11 pentru FSH (44, 45).

Eliminări urinare. În genere excreţia urinară a gonadotropilor este paralelă cu concentraţia lor plasmatică. Pînă nu de mult, activitatea gonadotropă a hipofizei a fost apreciată prin procedee biologice (testul greutăţii ovarului sau uterului şobolanului sau şoarecelui impuber), efectuate cu urină, rezultatele obţinute reprezentînd excreţia de gonadotropi totali. Aceste metode nu mai sînt utilizate, din cauza lipsei de sensibilitate şi de specificitate pentru fiecare hormon în parte, ci se recurge la procedee biologice diferenţiate pentru determinarea separată a FSH şi LH, la dozarea radioimunologică. Determinările biologice în urină prin metoda Steelman-Pohley (147) au indicat pentru FSH valori de 3,8—25 U.I./24 de ore, iar pentru LH, prin metoda Greep (56), valori cuprinse între 2,6—13,6 U.I./24 de ore (media 6,5 U.I.). În lipsa aparaturii pentru analiza radioimunologică se mai poate recurge la dozări imunologice de FSH şi LH urinar cu ajutorul Luteonosticonului şi a FSH-nosticonului (156). Cu această ultimă metodă s-au găsit la bărbatul normal, sub 50 de ani, valori medii ale LH (în ng/ml) de 1,94 (limite între 0,9 şi 4,2), sau, în mU.I./ml, valori medii de 4,2 (limite între 1,9 şi 9), iar pentru FSH s-au stabilit ca valorii medii (în ng/ml) 2,2 (limite între 0,9 şi 5,2), sau în mU.I./ml 6,2 (limite între 2,5 şi 11,8). După pubertate se notează creşteri de zece ori ale valorilor gonadotropilor urinari.

Fluctuaţiile spontane ale secreţiei gonadotropilor. Mult timp s-a crezut că secreţia hipofizară de hormoni gonadotropi este continuă. Este adevărat că, spre deosebire de femeie, la bărbat lipsesc variaţiile ciclice ale secreţiei gonadotropilor; în schimb, s-a demonstrat existenţa unor fluctuaţii spontane cu vîrfuri ziua şi noaptea, a căror semnificaţie fiziologică nu este încă elucidată.

Determinarea repetată a gonadotropilor a arătat că eliberarea acestor hormoni se face prin descărcări bruşte şi periodice. Prima dovadă în acest sens datează din 1971 (68), cînd au fost evidenţiate la bărbatul normal creşteri bruşte, repetate, ale nivelului LH seric la intervale scurte, diferenţe mari ale valorilor LH fiind consemnate la cîteva minute. Aceste creşteri au fost definite ca serii de valori constînd în două sau mai multe niveluri constante sau descrescînde, urmate de două sau mai multe niveluri maxime sau vîrfuri. În decurs de 48 de ore s-au descris, la bărbaţii normali, 21 de creşteri ale valorilor LH (115). Alţi autori (114) au descris fluctuaţii ale FSH cu creşteri de 10—50%, care nu erau sincronizate cu vîrfurile LH. Tipul secretor ale LH consta în oscilaţii cu creşteri de 100—300%, apărînd la intervale de 60—100 min. După administrare de clomifen, substanţă care promovează eliberarea gonadotropilor prin competiţia cu locurile de legare ale estrogenilor în hipotalamus, frecvenţa pulsaţiilor nu s-a modificat, în schimb a crescut cantitatea de gonadotropi secretată. S-au mai semnalat creşteri multiple ale valorilor LH în cursul nopţii (115), dar creşterea cea mai mare a valorilor a fost notată dimineaţa. Numărul de vîrfuri produse în 12 ore a fost identic ziua şi noaptea, dar au apărut şi unele fluctuaţii întîmplătoare. Deoarece la bărbatul normal pot apărea variaţii spontane ale raportului valori maxime/valori minime de LH, de 2,4—4,8 ori mai mari, se înţelege că orice creştere a concentraţiei LH trebuie interpretată cu prudenţă. Pe baza rezultatelor obţinute de diverşi autori s-a ajuns la concluzia existenţei unui tip pulsatil al secreţiilor de FSH şi LH, amplitudinile FSH fiind considerabil mai mici decît ale LH (132). Recent s-a dovedit şi existenţa unui ritm circadian al secreţiei de FSH, concomitent cu al testosteronului plasmatic, maximum de secreţie fiind la 8 dimineaţa şi minimum la miezul nopţii (131). Din datele menţionate reiese clar că o singură dozare hormonală nu poate fi concludentă. Determinări repetate la cîteva ore ale nivelului seric al gonadotropilor, testosteronului şi estradiolului au pus în evidenţă devieri standard mai mari pentru gonadotropi decît pentru testosteron şi estradiol, ceea ce face să se presupună că secreţia gonadelor ar fi mai puţin supusă variabilităţii individuale decît hipofiza. Studiul ritmului de secreţie al gonadotropilor s-a extins şi în afecţiuni gonadice, constatîndu-se că gonadotropii sînt secretaţi periodic nu numai la normali şi ci la hipogonadici. S-au descris frecvente fluctuaţii la adolescenţi şi la adulţii cu anomalii gonadale (agenezie, hipogonadism), precum şi la animalele castrate. Astfel de fluctuaţii au fost observate şi la băieţi de 13 ani, ceea ce face să se presupună că tipul pulsatil al secreţiei de gonadotropi se stabileşte devreme în cursul vieţii, încă înainte de pubertate. În ce priveşte explicaţia oscilaţiilor ritmice ale hormonilor gonadotropi, ele ar avea origine în descărcări similare, intermitente, ale GnRH de către hipotalamus.

În afara variaţiilor gonadotropilor în raport cu vîrsta şi variaţiilor diurne şi nictemerale, au mai fost cercetate modificările hormonale la bărbaţi în diverse alte condiţii fiziologice, ca de pildă în stări de excitaţie sexuală provocate de vizualizarea unor filme cu subiecte sexuale, înainte şi la intervale repetate după contactul sexual sau după o abstinenţă sexuală de două luni (86). În toate aceste condiţii nu s-au găsit modificări semnificative ale valorilor gonadotropilor faţă de martori sau faţă de nivelurile bazale. Valorile gonadotropilor pot fi influenţate artificial prin administrarea de hormoni sexuali. Modificări importante ale concentraţiei hormonilor gonadotropi pot apărea într-o serie de afecţiuni, ca de exemplu în tumori secretante de gonadotropi, mixedem primar, leziuni cerebrale. S-au găsit cantităţi foarte mari de gonadotropi, nefrenaţi de testosteron, cortizon sau estrogeni, în carcinoamele bronhogene cu ginecomastie, în tumori şi metastaze renale, gonadotropii secretaţi de tumoare avînd efect de tip FSH. S-au mai descris şi cancere renale sau hepatice secretante de hormoni gonadotropi (7). Cea mai valoroasă aplicare a dozărilor de gonadotropi o constituie determinarea etiologiei primare (hipofizare) sau secundare (testiculare) a hipogonadismului sau a sterilităţii, deoarece în funcţie de hipo- sau hipersecreţia gonadotropă se conturează şi oportunitatea aplicării tratamentului cu preparate tip FSH şi LH. În hipogonadismul secundar (sindromul de castrare, sindromul Klinefelter ş.a.), valorile gonadotropilor sînt crescute, pe cînd în hipogonadismele primare titrul gonadotropilor este subnormal.

Numeroase studii au fost consacrate în ultimii ani relaţiilor între nivelul gonadotropilor serici şi infertilitate, încercînd să se găsească o legătură între insuficienţele germinale şi secreţia de hormoni gonadotropi hipofizari. Datele din literatură, deşi destul de numeroase, nu sînt însă concludente. Rezultatele diferă poate şi din cauza metodelor utilizate (biologice sau radioimunologice) sau poate datorită efectuării unei singure determinări hormonale. Spre exemplu, unii autori (130) nu au găsit modificări ale valorilor medii ale gonadotropilor la oligospermici, pe cînd alţii (44) au descris creşteri selective ale FSH seric la bărbaţii cu oligospermie. Determinările de gonadotropi urinari pe un număr mare de bărbaţi subfertili şi infertili (97) au evidenţiat creşteri progresive ale excreţiei FSH, paralel cu scăderea numărului de spermatozoizi. În azospermii, excreţia de FSH a fost constant şi uniform crescută, în schimb în oligospermii variaţiile FSH au fost mari, pe cînd concentraţia de LH a crescut într-un număr mic de cazuri. Cu această ocazie s-a demonstrat existenţa unei corelaţii inverse, semnificative, între logaritmul concentraţiei spermatozoizilor şi logaritmul excreţiei de FSH. În concluzie se admite existenţa valorilor crescute ale FSH în azoospermiile secretorii, nu şi în oligospermiile unde există variaţii mari ale valorilor gonadotropilor (75). Din aceste cercetări rezultă, ca o concluzie terapeutică, faptul că oligospermiile cu nivel scăzut de FSH seric beneficiază de terapia stimulativă cu hormoni gonadotropi sau cu clomifen, în schimb oligospermiile cu valori crescute ale FSH nu beneficiază de tratamentul hormonal.

Acţiunile gonadotropilor. Gonadotropii sînt hormoni care influenţează direct funcţia gametogenă sau secretorie a gonadelor şi includ FSH, LH, PRL şi HCG. În ultimii ani, natura şi activitatea hormonilor gonadotropi au fost amplu studiate, progresele recente metodologice făcînd posibilă şi studierea separată a efectelor hormonilor tropi *in vivo* şi *in vitro*, asupra celor două structuri testiculare — ţesutul interstiţial şi epiteliul germinal.

Spermatogeneza şi steroidogeneza sînt funcţii distincte şi, în parte, independente ale gonadelor masculine, controlate atît de FSH, cît şi de LH. Se afirmă în genere că la bărbat FSH este răspunzător de inducerea şi menţinerea spermatogenezei, iar LH — de stimularea sintezei steroidale. Nu se ştie însă dacă vreunul din hormoni are unul sau mai multe locuri-ţintă şi dacă acţionează sinergic sau independent unul de altul (75). În ceea ce priveşte modul lor de acţiune, studiile cu gonadotropi marcaţi au arătat că hormonii sînt legaţi prin interacţiune chimică cu locurile receptoare din celulele-ţintă, şi anume LH şi HCG de celulele Leydig, iar FSH — de celulele tubilor.

Acţiunea LH pe testicul este comparabilă cu aceea asupra corpului galben la femeie dar, din cauza diferenţelor dintre echipamentul enzimatic al celor două gonade, produsul major final al steroidogenezei testiculare este testosteronul. LH creşte sinteza de testosteron în celulele Leydig, acţionînd într-un stadiu precoce al biosintezei steroidale, foarte probabil înainte de pregnenolon. Acţiunea sa principală constă în clivarea lanţului lateral al colesterolului. Un prim pas în lanţul de etape care duce la sinteza şi secreţia de androgeni îl constituie legarea LH, ca dealtfel şi a HCG, de receptorii specifici ai membranei celulelor Leydig, transmiţătorul intracelular pentru LH, ca şi pentru FSH, fiind 3′-5′ cAMP(74). Gonadotropii acţionează activînd adenilciclaza, enzimă localizată pe partea interioară a suprafeţei membranei, care converteşte ATP în 3′5′ AMP (cAMP), în prezenţa ionilor de Mg. În acest fel se eliberează şi se acumulează în citoplasmă cAMP, care iniţiază o serie de reacţii intracelulare, care duc la răspunsul fiziologic adecvat, şi anume activarea sintezei ARN nuclear. Numeroase lucrări au arătat că răspunsurile hormonilor proteici în celulele-ţintă sînt mediate de creşterea cAMP, care acţionează ca un al doilea mesager, primul mesager fiind hormonul transportat de la glanda care îl secretă la celula-ţintă. Concentraţia cAMP în citoplasmă este controlată de o a doua enzimă, fosfodiesteraza, care catalizează hidroliza 3′5′ cAMP în 5′AMP. AMP ciclic poate mima efectele fiziologice ale hormonilor în organele-ţintă, iar adăugarea de cAMP *in vitro* stimulează steroidogeneza în testiculul şobolanului imatur. Unul din efectele celulare ale cAMP este stimularea fosforilării proteinelor (histonă, cazeină, protamină) prin activarea proteinkinazei. Unele experimente aduc informaţii preţioase cu privire la mecanismul de acţiune al gonadotropilor. Astfel, după injectarea de FSH, HCG şi cAMP în testiculul şobolanului imatur s-a constatat că FSH stimulează sinteza mARN numai în tubi, că HCG stimulează sinteza ARN numai în ţesutul interstiţial, iar cAMP — în ambele structuri. Rezultatele confirmă ideea unei acţiuni diferenţiate a celor doi hormoni gonadotropi în celulele testiculare şi demonstrează că efectele ambilor hormoni sînt mediate de cAMP (126). Aşadar legarea hormonilor peptidici de membrana receptoare antrenează o serie de răspunsuri biochimice înlănţuite, care cuprind în esenţă formarea cAMP, activarea proteinkinazei şi iniţierea răspunsului hormonal respectiv, adică steroidogeneza. Studii *in vitro* pe testiculul de om tind să demonstreze un fapt nou, şi anume că HCG, sau o parte activă a hormonului, poate trece prin peretele tubului, pentru a se localiza în epiteliul seminifer, localizarea fiind mai marcată la nivelul spermatogoniilor. Pătrunderea HCG în celulă nu a primit încă o explicaţie satisfăcătoare, întrucît contrazice teoria după care hormonii proteici nu ar pătrunde în celulele-ţintă.

În afara efectului pe celulele Leydig, LH exercită şi efect trofic asupra tubilor seminiferi, crescînd concentraţia testosteronului în tubi. Interacţiunea LH-hormoni androgeni are importanţă capitală în iniţierea spermatogenezei la pubertate.

Acţiunea FSH pe testicul. Controlul spermatogenezei la om este incomplet cunoscut. După concepţiile prezente, atît FSH, cît şi LH sînt necesari pentru iniţierea şi menţinerea spermatogenezei, aceşti hormoni acţionînd însă în diverse etape. Funcţionarea normală a hipofizei este esenţială pentru desfăşurarea spermatogenezei şi pentru funcţia celulelor Leydig. Hipofizectomia experimentală produce scăderea producţiei de androgeni, cu atrofia testiculului şi involuţia glandelor sexuale accesorii, dar şi oprirea spermatogenezei în ultimele stadii ale diviziunii meiotice a spermatocitelor primare (148). Administrarea de LH şobolanului hipofizectomizat restabileşte spermatogeneza calitativ, dar nu şi cantitativ, în timp ce administrarea concomitentă de LH şi FSH menţine spermatogeneza normală. Distrugerea epiteliului germinal, în prezenţa hipofizei normale, ca şi în cazul castrării, se însoţeşte de creşterea FSH seric, dovedind importanţa acţiunii gonadotropilor pentru funcţia normală a testiculului. Se pare că pentru bunul mers al spermatogenezei hormonii sînt necesari numai în anumite faze scurte şi specifice (148). Rezultatele experienţelor pe animal arată că în absenţa gonadotropilor sau a testosteronului se poate produce prima undă a spermatogenezei, dar spermatocitele nu mai sînt capabile să completeze diviziunea reducţională, ceea ce permite concluzia că hormonii nu ar fi esenţiali pentru etapa cuprinsă între proliferarea spermatogoniilor de tip *A* şi formarea spermatocitelor primare. Această concluzie se referă doar la progresiunea calitativă a celulelor germinale, întrucît în lipsa stimulului hormonal numărul de celule germinale este semnificativ redus. Din experienţe efectuate pe şobolani la diferite vîrste reiese că FSH este necesar pentru completarea spermatogenezei şi pentru maturarea spermatidelor, iar testosteronul ar fi necesar pentru formarea spermatocitelor din spermatogoniile primitive tip *A*, pentru continuarea procesului de reînnoire celulară şi pentru diviziunea reducţională a spermatocitelor primare. Maturarea spermatidelor (stadiul 1—15) nu necesită obligatoriu prezenţa testosteronului, dar maturarea lor finală (de la stadiul 15 pînă la formarea spermatozoizilor) are nevoie de stimulul FSH.

Părerile cu privire la stadiile ciclului germinal asupra cărora își exercită efectul FSH nu sînt încă definitive. Se admite că FSH exercită un număr de activități specific metabolice asupra tubilor, legîndu-se specific de celulele tubilor seminiferi și stimulînd, ca și LH, adenilciclaza și formarea unei proteinkinaze active. Această activitate specifică a FSH a fost dovedită experimental prin constatarea că adăugarea de FSH *in vitro* tubilor seminiferi izolați din testiculul șobolanului hipofizectomizat crește concentrația intracelulară de cAMP, pe cînd adăugarea de LH nu are același efect. Una dintre acțiunile principale ale FSH în interiorul tubilor este stimularea celulelor Sertoli pentru producerea unei proteine *(Androgen Binding Protein* — ABP), care se leagă cu mare afinitate de testosteron și de metabolitul său activ 5α-DHT. ABP astfel produsă facilitează transportul intratubular al androgenilor în nucleii celulelor germinale, unde aceștia ar avea rolul de inițiere a spermatogenezei și de stimulare a diviziunii meiotice a spermatocitelor primare în vederea formării spermatidelor (Fig.23). Deci acțiunea FSH, mediată prin ABP, este de a amplifica stimulul testosteronic la nivelul celulelor germinale sensibile la androgeni. În plus, se pare că FSH stimulează și activitatea mitotică a spermatogoniilor. Din datele menționate înainte a reieșit că FSH acționează sinergic cu LH asupra tubilor seminiferi, dovadă prezența testosteronului în cantități mari în lichidul intratesticular.

Reglarea secreției de gonadotropi (FSH și LH) se face de către hormonii hipofizotropi sau neurohormonii hipotalamici și de către steroizii sexuali, printr-un mecanism inhibitor de tip *feedback*. Acest mecanism ar cuprinde trei niveluri (95, 96): un sistem de *feedback* „lung“, în care mesajele inhibitorii sînt în principal androgenii testiculari și, în mai mică măsură, androgenii suprarenalieni, un sistem de *feedback* „scurt“, în care mesajele inhibitorii sînt reprezentate de hormonii gonadotropi anterohipofizari și un al treilea sistem, de *feedback* „ultrascurt“, în care neurohormonii hipotalamici controlează rata proprie de producție. Conceptul sistemului de *feedback* la cele trei niveluri se bazează numai pe datele obținute în experimentul pe rozătoare, fapt pentru care nu poate fi aplicat întocmai la om. Deși mecanismele cuprinse în reglarea prin *feedback* la om nu sînt bine precizate, este unanim admis că la bărbat testosteronul este principalul reglator al *feedback*-ului lung pentru LH. O serie de argumente vin în sprijinul acestei afirmații, dovedind că androgenii acționează preferențial asupra hipotalamusului, influențînd eliberarea de GnRH. Dovada cea mai grăitoare o constituie creșterea nivelului gonadotropilor și a GnRH în sîngele din sistemul port hipofizar la șobolanul castrat și corectarea modificării induse de gonadectomie prin administrarea de testosteron (8). De asemenea, blocarea receptorilor hipotalamici cu antiandrogeni de tipul cyproteronului este urmată de creșterea nivelului gonadotropilor hipofizari. În ceea ce privește locul și modul de acțiune al testosteronului există argumente că la nivelul hipofizei frenarea se face prin intermediul DHT, iar la nivelul hipotalamusului prin intermediul dihidrometaboliților și estrogenilor, care se fixează pe receptori specifici (1). Se știe că pentru a fi activ la nivelul organelor androgendependente, testosteronul trebuie să fie metabolizat în produșii săi activi 5α reduși, DHT, 3α-diolul (5α-androstan-3α-17β-diol) și epimerul său 3β-diol, acești metaboliți fiind prezenți atît în hipofiză, cît și în hipotalamus (161). În plus, creierul mamiferelor are capacitatea de a converti testosteronul prin aromatizare în estradiol (112). Aceste constatări duc la concluzia că testosteronul ar acţiona la nivelul structurilor nervoase superioare fie ca androgen, fie ca estrogen. Studii paralele cu testosteron marcat au adus informaţii suplimentare, arătînd că locurile de legare ale androgenilor, sensibile la *feedback*-ul negativ al hormonilor sexuali, există nu numai în hipofiză, dar şi în diverse arii ale sistemului limbic, unde are loc procesul de aromatizare a testosteronului. Toţi aceşti receptori, situaţi la diferite niveluri în creier, participă de fapt la discriminarea nivelului androgenilor circulanţi, reglînd în consecinţă secreţia hormonilor gonadotropi.

Steroizii sexuali exogeni influenţează pozitiv sau negativ eliberarea hormonilor gonadotropi, în funcţie de specie şi de doza utilizată. La bărbat, doza zilnică de testosteron de 15 mg reduce titrul LH cu 40%, pe cînd doza zilnică de 7,5 mg DHT nu are efecte semnificative. Se presupune că DHT, avînd inelul *A* redus, nu poate fi convertit în estrogeni. Preparatele orale sau parenterale de androgeni sintetici suprimă preferenţial producerea de testosteron prin inhibiţie hipofizară de LH. Excepţie face mesterolonul (1α-metil-5α-androstan-17β-ol-3-on), androgen sintetic activ, avînd acelaşi spectru de acţiune cu al testosteronului, care, chiar în doze mari de 100 mg/zi, nu influenţează negativ hipofiza, sau exercită doar efecte supresive slabe. Explicaţia rezidă în structura chimică a mesterolonului, la care prezenţa grupului metil adiţional împiedică aromatizarea androgenului.

În doze farmacologice, estrogenii şi testosteronul frenează secreţia de gonadotropi, în special secreţia de LH. La bărbaţi cu carcinom de prostată, trataţi timp îndelungat cu etinilestradiol, s-au relatat creşteri semnificative ale concentraţiei PRL serice şi suprimarea valorilor LH plasmatic, dovadă a efectului de *feedback* negativ al steroizilor sexuali asupra structurilor hipotalamo-hipofizare.

Scăderea sensibilităţii *feedback*-ului negativ la testosteronul endogen pare să fie implicată în declanşarea pubertăţii la băieţi. Steroizii sexuali secretaţi de gonada masculină în această perioadă sînt capabili să inhibe secreţia de FSH şi de LH, ceea ce are drept urmare iniţierea procesului de maturizare sexuală.

Dacă în ce priveşte controlul LH de către testosteron, părerile sînt unanime, nu se poate face aceeaşi afirmaţie în ceea ce priveşte controlul *feedback*-ului negativ pentru FSH. Nu se ştie încă cu precizie care este hormonul care exercită efect inhibitor asupra FSH, deşi s-a dovedit că în anumite doze testosteronul nu inhibează numai LH, ci şi FSH. Din datele experimentale şi observaţiile clinice rezultă că testosteronul deţine rol secundar în reglarea secreţiei de FSH. Ideea existenţei unei substanţe răspunzătoare de eliberarea FSH este încă de domeniul speculaţiei, dar prezenţa unui factor inhibitor cu origine în tubii seminiferi pare neîndoielnică. Numeroasele discuţii şi controverse sînt purtate în special în jurul naturii acestui factor.

Pentru precizarea controlului hormonal al secreţiei gonadotrope s-a recurs la distrugerea selectivă a epiteliului germinal, celulele Leydig rămînînd intacte, prin iradierea testiculelor sau chimioterapie adecvată. Administrarea de substanţe antispermatogenice, ca ciclofosfamida, busulfanul (1,4-dimetansulfanoxibutan), care distrug cu predilecţie spermatogoniile, şi Win 18446 (bis-dicloroacetiloctametilendiamidă), ale cărui efecte distructive se exercită la nivelul spermatocitelor; el determină creşteri preferenţiale ale FSH seric, modificările valorilor LH şi testosteronului plasmatic fiind nesubstanţiale, ceea ce dovedeşte că FSH este controlat independent de LH. Valori crescute ale FSH seric au fost găsite şi în sindroame clinice cu absenţa celulelor germinale, ca de exemplu în sindromul del Castillo (absenţa congenitală a celulelor germinale şi prezenţa exclusivă a celulelor Sertoli), sindromul Klinefelter, miotonia atrofică etc. Aceste observaţii confirmă ipoteza existenţei unui factor specific produs de epiteliul germinal, care intervine în reglarea sintezei sau secreţiei de FSH.

Cu 45 de ani în urmă, Mc Cullagh a emis ipoteza existenţei unei substanţe inhibitorii pentru FSH produsă în tubi, cu structură neandrogenă şi neestrogenă, pe care a numit-o *inhibină*, denumire care se păstrează şi în prezent. Ulterior, alţi autori au presupus că celulele Sertoli secretă estrogeni care afectează secreţia de FSH (18), sau că substanţa inhibitorie se formează în tubi în timpul maturării spermatozoizilor, sau că sediul anatomic de formare a inhibinei sînt spermatogoniile (81). S-a mai susţinut recent că celulele Sertoli şi corpii reziduali, care se formează în timpul transformării spermatidelor în spermatozoizi, deţin rolul de frînare a secreţiei de FSH (84). Aceşti corpi reziduali ar fi fagocitaţi de celulele Sertoli care ar sintetiza o substanţă X, de natură proteică după unii, de natură steroidală (estrogenă) după alţii, care ar inhiba secreţia FSH. Lucrări experimentale au dovedit legătura inversă dintre numărul spermatogoniilor şi nivelul FSH, pe cînd alte studii au demonstrat existenţa în lichidul din *rete testis* a unei substanţe care scade selectiv nivelul plasmatic al FSH, dar nu are efect asupra LH. Se crede că această substanţă ar fi un polipeptid termolabil şi se speră ca structura acestei „inhibine“ să fie în cele din urmă descifrată.

Prolactina

Socotită iniţial ca un hormon lactogen, prolactina (PRL) este inclusă în prezent între hormonii gonadotropi, datorită acţiunii sale directe asupra gonadelor.

Structura chimică a PRL a fost prezentată detaliat în capitolul respectiv la femeie.

Acţiunile PRL. Deşi există numeroase referinţe cu privire la acţiunile PRL la animale, rolul său fiziologic la om, şi mai ales la bărbat, a rămas multă vreme nelămurit. Studiul la om a fost posibil abia în 1971, după izolarea şi separarea PRL de hormonul de creştere (47). Datorită dezvoltării şi aplicării de metode radioimunologice sensibile şi specifice a fost posibilă măsurarea PRL serice şi evaluarea ei în raport cu funcţia gonadelor.

Modul de acţiune al PRL la bărbat a reieşit din observaţiile efectuate pe bolnavi cu hiperprolactinemie. S-a văzut că hipersecreţia de PRL are efect atît asupra gonadelor, determinînd hipogonadism, pierderea libidoului şi a potenţei, scăderea nivelului testosteronului plasmatic, precum şi asupra glandelor mamare, provocînd apariţia galactoreei, manifestare neobligatorie. Datele din patologia umană au putut fi confirmate şi experimental. La şobolanii purtători de implante de tumori hipofizare cu celule secretante de PRL s-au găsit valori scăzute ale testosteronului (41). S-a presupus, în cazuri de hiperprolactinemie, că scăderea secreţiei de testosteron se datorează scăderii secreţiei de LH (153). Administrarea de HCG readuce la normal nivelul testosteronului seric. În alte studii, creşterea prolactinei serice, indusă de substanţe farmacologice, a prevenit scăderea fiziologică a concentraţiei testosteronului, observată în cursul zilei, fapt care arată importanţa PRL în modularea receptorului LH testicular. Mult timp s-a presupus că PRL nu intervine în reglarea gonadelor masculine, dar experimental s-a arătat că, în contradicţie cu efectele nocive pe gonade ale hiperprolactinemiei la bărbat, PRL exercită un efect stimulant direct asupra gonadelor şi, în anumite condiţii, acţionează sinergic cu LH şi cu testosteronul. PRL pare să fie implicat în creşterea şi menţinerea activităţii testiculului şi a glandelor sexuale accesorii, fiind direct legat de prostată şi de veziculele seminale. S-a relatat creşterea biosintezei de androgeni testiculari la şobolan şi stimularea metabolismului celular la nivelul prostatei sub acţiunea PRL exogen, efectul fiind potenţat de administrarea concomitentă de testosteron (154). La şoarecele hipofizectomizat, PRL potenţează efectele LH exogen asupra restabilirii spermatogenezei. Aparent PRL nu acţionează direct asupra epiteliului germinal, dar potenţează efectul LH de stimulare a sintezei testosteronului în celula Leydig. PRL singur nu are efect, dar adăugat la LH determină potenţarea acţiunii acestuia, crescînd în mod semnificativ nivelul testosteronului plasmatic şi încorporarea acetatului marcat (^{14}C) în testosteron (58). În plus, tratamentul cu PRL creşte, în testiculul şoarecelui pitic, acumularea colesterolului esterificat (3), substanţă utilizată pentru steroidogeneză, crescînd totodată şi activitatea enzimelor testiculare care participă la biosinteza androgenilor (3-βhidroxisteroiddehidrogenaza şi 17β-hidroxisteroiddehidrogenaza). S-a afirmat că LH şi PRL sînt mai importanţi chiar decît FSH în ceea ce priveşte sinteza şi eliberarea testosteronului de către testicul. La om, prostata hiperplazică încorporează mai mult testosteron radioactiv dacă este incubată cu PRL. Lucrări recente au adus informaţii suplimentare, arătînd că androgenii nu sînt singurii factori care stimulează greutatea organelor sexuale accesorii, întrucît implantul de hipofiză anterioară efectuat sub capsula renală la şobolan produce creşterea veziculelor seminale şi a prostatei, chiar şi în lipsa androgenilor la animalul castrat (151). La om acţiunea PRL asupra celulelor Leydig rămîne neclară. Studii întreprinse pe bărbaţi cu cancer de prostată au indicat existenţa unei corelaţii între PRL şi testosteron, ceea ce înseamnă că în anumite condiţii PRL ar putea stimula producţia de testosteron la bărbat, modulînd totodată receptorul pentru LH.

Prolactina în spermă. Date mai recente au semnalat prezenţa PRL în plasma seminală, sursa principală fiind prostata şi veziculele seminale (13). Semnificaţia prezenţei PRL în spermă nu este încă lămurită. Dat fiind că între multiplele acţiuni ale PRL descrise la diverse specii de animale se înscrie şi cea cuprinsă în metabolismul apei şi al electroliţilor şi că motilitatea şi metabolismul spermatozoizilor sînt influenţate de concentraţia de ioni din mediul înconjurător, este de presupus că PRL poate influenţa transportul de Na^+ şi K^+ între spermatozoizi şi plasma seminală. Este de asemenea posibil ca PRL să modifice unele procese fiziologice în tractul genital femel. La şobolan, de pildă, s-a observat că PRL seminală afectează mucificarea vaginală. Trebuie subliniat faptul că nivelul PRL seminal este de patru—şapte ori mai mare decît în ser şi anume la individul normal s-au găsit valori de 165±27,7 ng/ejaculat, în azoospermii 85,5±23,6 ng/ejaculat, în oligospermii 120±6 ng/ejaculat, iar în spermele cu motilitate foarte bună a spermatozoizilor s-au găsit cele mai crescute valori, de 172±±26,2 ng (139).

Reglarea secreţiei de PRL. PRL este secretat de celulele acidofile din hipofiza anterioară, reglarea fiziologică a secreţiei sale fiind dependentă de două mecanisme şi anume: de existenţa unui factor hipotalamic inhibitor al PRL denumit şi *Prolactin Inhibiting*

Factor — PIF şi de reglarea neuroendocrină, care este în special dopaminergică şi, secundar, serotoninergică. Aşadar, spre deosebire de descărcarea de FSH şi LH sub efectul unor factori hipotalamici, eliberarea PRL este suprimată de factorul specific hipotalamic (PIF). Secreţia PRL apare numai cînd producţia PIF este suprimată, sau cînd anterohipofiza este eliberată de controlul factorului inhibitor hipotalamic, aşa cum se întîmplă în cazul transplantului de hipofiză, în capsula renală. Studii *in vivo* şi *in vitro* referitoare la relaţia PRL-catecolamine au dovedit rolul inhibitor al catecolaminelor şi dopaminei asupra PRL şi dependenţa eliberării hormonului de conţinutul în dopamină al extractelor hipotalamice (138). S-a mai relatat că extractele de creier de şobolan tratate cu monoaminooxidază (MAO) — enzimă inhibitoare a serotoninei — determină scăderea eliberării de PRL *in vitro*. Pornind de la ideea că acţiunea de inhibare a PRL se datorează cantităţilor mari de catecolamine endogene din hipotalamus, s-a ajuns la concluzia că factorul de inhibiţie al PRL (PIF) ar putea fi identic cu dopamina. Se înţelege că, în diverse condiţii patologice, dereglările neurotransmiţătorilor se răsfrîng asupra concentraţiei de PRL, crescînd sau scăzînd inhibiţia eliberării acestuia. Secţionarea tijei hipofizare creşte nivelul PRL, ca şi 5-HT (serotonina) şi fenotiazinele, care blochează transmisiunea dopaminergică, iar administrarea de L-Dopa, diminuează concentraţia PRL. PRL se găseşte în sînge, în hipofiză, în lichidul amniotic şi în lapte; recent a fost găsit şi în plasma seminală.

Variaţii fiziologice şi patologice ale PRL. În plasma de bărbat, concentraţia PRL oscilează, ca şi la femeie, între 5—30 ng/ml, avînd variaţii neritmate în timpul zilei, cu creştere progresivă spre sfîrşitul nopţii, legată de somn. Efortul fizic, raportul sexual şi stresul stimulează secreţia de PRL.

În ultima vreme, rolul PRL în patologia umană s-a conturat mai bine, mai ales în cazurile de hipogonadism masculin. Au fost relatate valori crescute ale PRL serice în aproximativ 30% din cazurile de acromegalii, în craniofaringiom şi chiar în adenoamele cromofobe, socotite clasic nesecretante, în care microscopic s-au găsit criterii de secreţie activă. Foarte probabil că o bună parte din tumori sînt secretante de PRL, dar în majoritatea cazurilor hiperprolactinemia se datorează distrugerii conexiunilor anatomice între centrii hipotalamici şi cei hipofizari, în acest fel întrerupîndu-se mecanismul de control inhibitor prin PIF. Revenirea rapidă la normal a bărbaţilor cu hipogonadism şi galactoree după administrare de L-Dopa sugerează că PRL are efecte directe asupra funcţiei testiculare.

Introducerea Bromcriptinei (CB 154—Sandoz) în tratamentul stărilor de hiperprolactinemie constituie un progres terapeutic important, preparatul avînd rolul de a combate tulburările produse de nivelul crescut al PRL. Bromcriptina frenează secreţia de PRL, fie inhibînd direct eliberarea hormonului de către hipofiză, fie exercitînd acţiune stimulantă asupra activităţii receptorilor dopaminergici. Efectul specific al preparatului este inhibarea lactaţiei. La bărbat, bromcriptina a fost administrată în infertilităţi, la cei cu răspuns deficitar al gonadelor la FSH şi LH, datorită nivelului crescut al PRL, şi în tumori hipofizare (109). Administrarea timp de şase luni a Bromcriptinei a fost urmată de creşterea nivelului testosteronului plasmatic, revenirea libidoului şi a potenţei, ameliorarea spermatogenezei şi revenirea nivelului PRL seric la valori normale.

Hipotalamusul

Hipotalamusul, formațiune nervoasă superioară de importanță majoră în procesul de reproducere, cuprinde centrii nervoși care coordonează totalitatea reglărilor sexuale la ambele sexe, atît pe plan neuro-endocrin, cît și pe plan comportamental (145). La nivelul acestei structuri nervoase complexe converg informațiile de origine hormonală și senzorială care asigură reglarea sexuală și de aici sînt transmise incitații multiple, cu rol în modularea hormonală și în declanșarea activității motorii a comportamentului sexual.

Rolul structurilor nervoase centrale, îndeosebi al hipotalamusului, în integrarea comportamentului reproductiv a reieșit din numeroase experimente pe animale, care au constat din leziuni electrolitice sau chirurgicale, stimulare chimică sau electrică, implantare de hormoni sexuali în diverse arii etc.

Leziunile hipotalamusului anterior, la nivelul regiunii preoptice și suprachiasmatice, și ale celui posterior, la nivelul regiunii mamilare, determină la șobolanul mascul dispariția comportamentului sexual, manifestările fiind diferite în raport cu sediul leziunii. În cazul leziunilor anterioare, în decurs de 10—13 zile se constată dispariția lentă, dar totală, a comportamentului sexual, fără alterări concomitente ale hipofizei, gonadelor și tractului genital. În cazul leziunilor posterioare, în decurs de două-trei zile se produce dispariția rapidă a comportamentului sexual, agresivitate crescută față de partener (indiferent de sex), apariția după o perioadă de timp a sindromului de castrare, în urma atrofierii organelor genitale (144). În alte experimente, leziuni bilaterale discrete ale regiunii preoptice mediane au determinat dispariția comportamentului copulator, neînsoțită de alterări testiculare. Dacă animalele sînt castrate, tratamentul cu testosteron nu reușește să restabilească funcția sexuală normală, dovadă că efectul hormonilor sexuali se exercită la acest nivel și că eficacitatea hormonală depinde de integritatea structurilor nervoase interesate (85). Leziunile hipotalamusului posterior, constînd în distrugerea bilaterală a nucleilor mamilari laterali și lezarea parțială a fornixului și a fasciculului mamilotalamic, determină dispariția totală și precoce a comportamentului sexual. Leziunile posterioare antrenează perturbări însemnate ale tractului genital, dar structura hipofizei rămîne intactă. În schimb, leziunile la nivelul hipotalamusului median, cuprinzînd regiunea infundibulară, acționează ca o hipofizectomie, antrenînd atrofia celulelor hipofizare secretante de gonadotropine cu degenerarea consecutivă a structurilor testiculare. La interval de cîteva săptămîni după producerea leziunilor se constată pierderea progresivă a comportamentului copulator, ca urmare a involuției genitale. După leziuni ale hipotalamusului mediu, administrarea de hormoni gonadotropi restabilește comportamentul sexual, pe cînd în cazul leziunilor hipotalamusului posterior preparatele hormonale substitutive nu mai au efect asupra comportamentului sexual. Leziunile structurilor mediobazale, în special în vecinătatea și înăuntrul regiunii suprachiasmatice, determină diminuarea netă a comportamentului sexual, fără modificări hipofizare sau gonadice; masculii puși în prezența femelei nu au ejaculare decît în 25% cazuri, dar greutatea hipofizei și a gonadelor se mențin normale. În schimb, leziunile bazale ale liniei mediane a regiunii hipotalamusului anterior și ale ariei preoptice determină hiperactivitatea axei hipofizo-gonadice și creșterea greutății veziculelor seminale (88). Deoarece la șobolanul mascul leziunile bilaterale ale ariei preoptice laterale nu influențează conduita copulatorie, s-a presupus că în regiunea preoptică mediană există un sistem neuronal indispensabil acuplării şi că distrugerea acestei structuri antrenează eliminarea completă a comportamentului reproductiv (85).

Rolul structurilor mamilare este mai puţin bine conturat, deoarece distrugerile întinse ale treimii posterioare a hipotalamusului cuprind şi regiunea infundibulară, ceea ce împiedică aprecierea efectului leziunilor strict localizate la nucleii mamilari laterali. S-a observat că administrarea cronică de rezerpină produce dispariţia comportamentului sexual, asociată cu modificări involutive ale structurilor testiculare, şi anomalii citoplasmatice în nucleii mamilari laterali. Unii autori (63) nu au observat însă diminuarea comportamentului copulator la şcbolani după distrugerea completă a corpilor mamilari, ci chiar o uşoară creştere a activităţii sexuale.

La cobaiul mascul, producerea unor leziuni ale structurilor mediane bazale, îndeosebi în regiunea suprachiasmatică, este urmată de scăderea importantă a comportamentului sexual, cu dispariţia ejaculărilor. Dacă regiunea suprachiasmatică nu este complet distrusă, copularea este posibilă în 50% din cazuri.

Leziuni operatorii bilaterale ale corpilor mamilari induc la om, pe lîngă amnezie retrogradă, dispariţia totală a libidoului şi atrofia gonadelor. La om, ca şi la animale, leziuni aparent discrete pot perturba concomitent mai multe funcţii. Astfel se ştie că hipotalamusul ventro-median conţine şi centri ai saţietăţii, a căror perturbare sau lezare determină hiperfagie şi obezitate, cu instalarea tabloului clinic al sindromului adipozogenital. În determinarea comportamentului sexual şi a celui alimentar nu sînt cuprinse însă zone neuronale identice şi, de aceea, hiperfagia şi obezitatea pot fi produse separat prin leziuni situate în partea laterală, ventrală şi caudală a nucleului ventromedian. Leziunile hipotalamusului lateral determină în schimb pierderea apetitului alimentar, cu slăbire, pînă la caşexie. În funcţie de localizarea proceselor lezionale (degenerative, inflamatorii sau tumorale) în zone cu acţiune inhibitoare sau stimulatoare asupra funcţiei gonadice, procesele patologice hipotalamice vor determina fie apariţia pubertăţii precoce, fie hipogonadism.

Pe baza datelor experimentale, unii autori (111), utilizînd metoda stereotaxică, au produs la bărbaţii cu comportament sexual patologic (homosexual sau heterosexual) distrugerea selectivă a nucleului ventro-median şi, în unele cazuri, şi a părţii medio-bazale a ariei preoptice. Leziunile au fost uneori extinse şi în partea postero-laterală a hipotalamusului, pentru a preveni apariţia polifagiei. Rezultatele au fost favorabile, în sensul dispariţiei tendinţelor homosexuale sau a hipersexualităţii patologice (pedofilie, exhibiţionism), fără pierderea răspunsului copulator (menţinerea libidoului, a erecţiei şi a ejaculărilor). Spre deosebire de alte procedee, ca aplicarea de antiandrogeni sau castrarea, prin acest procedeu capacitatea de fecundare nu este afectată nici chiar la cei cu leziuni bilaterale. Hipotalamotomia stereotaxică la om a permis deci distrugerea structurilor nervoase care coordonează impulsurile sexuale şi comportamentul sexual, fără lezarea zonelor învecinate, care coordonează reglarea hormonală, ceea ce demonstrează că şi la om există o separare între structurile hipotalamice răspunzătoare de controlul funcţiei gonadotrope şi cele implicate în controlul comportamentului sexual.

Stimularea electrică a diferitelor structuri hipotalamice a fost studiată la mai multe specii. La şobolanul mascul stimularea electrică a hipotalamusului antero-lateral, în vecinătatea ariei preoptice, determină apariţia imediată a mişcărilor de montă, a erecţiilor şi uneori creşterea motivaţiei sexuale, efecte care durează tot timpul stimulării. Eficacitatea stimulului electric este în raport şi cu starea fiziologică a femelei (estru sau anestru). Dacă experimentul se prelungeşte pe o perioadă de mai multe ore, efectele stimulatorii sînt impresionante, semnalîndu-se în decurs de 220 de minute, 174 de monte fără intromisiune, 81 cu intromisiune şi 45 de ejaculări. Aceste rezultate indică existenţa unei zone de excitaţie a comportamentului copulator în hipotalamusul anterior, şi anume în apropierea limitei superioare a regiunii preoptice laterale, a cărei intrare în activitate ar fi facilitată de estru. Stimularea regiunii tuberale determină ejacularea (99), iar stimularea hipotalamusului posterior, şi anume a zonei situate deasupra nucleilor mamilari laterali şi lateral de originea tractului mamilo-talamic, interesînd fasciculul median al creierului anterior, determină ejaculare fără erecţie şi fără alte modificări ale comportamentului copulator. Aceasta dovedeşte că ejacularea poate fi produsă separat de alte mecanisme sexuale. Întrucît emisiunea spermei sau ejacularea este prevenită prin anestezie uşoară şi este deprimată prin foame şi accentuată prin administrarea de androgeni, s-a emis ipoteza că mecanismul ejaculării este asigurat de un sistem polineuronal, care funcţionează separat de alte mecanisme sexuale şi care ar fi dependent de hormonii sexuali şi de factorii nutritivi (65). La primate (maimuţe), stimularea electrică indică existenţa unor centri care coordonează erecţia şi ejacularea în regiunea preoptică, dar şi în talamus.

La cîinele tratat cu hormoni sexuali, stimularea electrică a sistemului reticulat şi a hipotalamusului ventro-median determină modificări ale aspectului EEG, asemănătoare celor obţinute după coit. Faptul se explică prin existenţa în această regiune a releurilor sinaptice ale impulsurilor aferente asociate cu coitul.

S-a obiectat că pierderea parţială sau totală a comportamentului reproductiv, ca urmare a lezării anumitor zone din hipotalamus, nu înseamnă neapărat că în această regiune se află centrii care reglează mecanismul comportării copulatorii. Se poate ca lezarea unei arii circumscrise să atingă un fascicul de fibre care transmite impulsuri la „adevăratul“ centru sexual, situat în altă zonă din creier, sau să afecteze calea motorie, care transmite impulsurile indispensabile expresiei motorii a comportamentului reproductiv.

Aplicarea directă a hormonilor sexuali într-o regiune delimitată din creier, urmată de modificarea conduitei sexuale, reprezintă însă o dovadă că în această zonă este situat substratul anatomic al comportamentului reproductiv şi că expresia comportamentală este mediată hormonal. În acest sens pledează efectul pozitiv şi imediat al implantului de testosteron la animalul castrat recent. S-ar putea obiecta că acţiunea implantelor hormonale se poate extinde şi în zone învecinate, dar această acţiune posibilă a fost infirmată, demonstrîndu-se de exemplu că implantul de etilstilbestrol radioactiv nu acţionează pe o distanţă mai mare de 400—500 μ de la locul implantării. La şobolanul mascul, rezultatele obţinute prin implantare de testosteron au confirmat importanţa ariei preoptice mediane în activarea comportamentului reproductiv. Implantarea în această zonă a unor cantităţi mici de propionat de testosteron, sau chiar de estrogeni, a determinat creşterea impulsului sexual la şobolanul castrat neonatal, iar la şobolanul mascul castrat a restabilit complet tipul de răspuns copulator. Unii autori au sugerat că estrogenii ar fi mai eficienţi în ce priveşte masculinizarea hipotalamusului decît testosteronul, dovadă fiind faptul că, pentru a putea acţiona asupra zonelor nervoase din creier în vederea stimulării și menținerii răspunsului copulator, testosteronul este în prealabil aromatizat în estrogeni. O dovadă în plus o constituie și constatarea că androgenii nearomatizabili, ca de exemplu 5α-DHT, nu stimulează comportamentul sexual la animalul mascul. Implantul de testosteron în regiunea mamilară a produs creșterea excitabilității sexuale, fără a fi însoțită de montă. Implante hormonale în alte zone hipotalamice au influențat în mai mică măsură comportamentul sexual la animalul mascul.

Administrarea de substanțe farmacodinamice (adrenergice, colinergice sau neurotrope) determină stimularea sau inhibarea anumitor zone din creier. Se știe în prezent că informațiile susceptibile să declanșeze comportamentul copulator sînt vehiculate în sistemul nervos central prin intermediul mediatorilor chimici. Perturbarea neuromediației poate împiedica stimularea normală a structurilor nervoase sensibilizate în prealabil de hormonii sexuali. Structurile hipotalamice anterioare sînt sensibile la stimuli de natură colinergică (ergotropi), iar formațiunile din hipotalamusul posterior răspund la stimuli de natură adrenergică (trofotropi). Este neîndoielnic că sistemele adrenergic, colinergic și mediația triptaminergică au acțiune asupra comportamentului sexual, efectele diferitelor substanțe fiind variabile în funcție de doză și de durata administrării. Astfel, dozele mici de noradrenalină produc dispariția totală a comportamentului copulator la șobolanul mascul. Dozele mici de adrenalină (sub 50 µg/kg) cresc ejaculările, iar dozele mari (100 mg/kg) inhibează comportamentul sexual. Iproniazida—inhibitor al monoaminooxidazelor — determină în primele zile creșterea ejaculărilor, iar după cinci zile produce creșterea excitabilității generale și scăderea evidentă a comportamentului reproductiv. Un efect similar cu al iproniazidei a fost descris și după administrarea de amfetamină, care produce inițial creșterea ejaculărilor, iar ulterior dispariția comportamentului sexual. L-Dopa determină stimulare sexuală semnificativă, explicînd hipersexualitatea observată la unii bolnavi cu boală Parkinson, sub tratament cu acest drog. Substanțele adrenolitice, dihidroergotamina, dibenamina, propranololul cresc ejaculările, scad intromisiunile și, în mod variabil, scad latența copulatorie, fără a modifica perioada refractară. În concluzie, comportamentul copulator este facilitat pe o perioadă scurtă de scăderea sau creșterea ușoară a stimulării adrenergice, pe cînd orice creștere sau scădere adrenergică importantă și pe termen lung inhibează comportamentul sexual. În dozem ari, substanțele colinergice, dar și cele anticolinergice (atropina) și anticolinesterazice, blochează răspunsul comportamentului sexual, deși excitația motorie este intensă.

În ceea ce privește reglarea triptaminergică, se pare că serotonina intervine în reglarea chimică a comportamentului sexual, avînd rol inhibitor asupra eliberării de GnRH.

Foarte probabil că aminele biogene hipotalamice exercită un dublu control, mecanismele triptaminergice avînd efect inhibitor, iar cele catecolaminergice — efect stimulant la femele. La mascul, creșterea concentrației serotoninei sau administrarea cronică a precursorului său — 5-hidroxitriptamina — în doză de 10 mg/kg zilnic scade precoce intromisiunea, dar nu modifică ejaculările și nici perioada refractară, iar după zece zile cresc ejaculările și scad celelalte componente ale copulației (145). Luate în ansamblu, modificările comportamentului sexual sub serotonină indică o ameliorare a răspunsului copulator.

În ceea ce privește acțiunea substanțelor neuroleptice, s-a relatat că rezerpina — substanță neurosimpatolitică prin epuizarea depozitelor de catecolamine — are acţiune diferită în funcţie de doza aplicată. Dozele de 250 μg/kg determină ameliorarea progresivă a comportamentului sexual, cu creşterea numărului ejaculărilor, scăderea intromisiunilor şi a perioadei refractare, în timp ce dozele de 600 μg/kg produc abolirea tuturor răspunsurilor sexuale, avînd dealtfel şi efect toxic general (145). După administrarea timp îndelungat a rezerpinei se constată perturbarea funcţiilor tractului genital şi alterări morfologice ale structurilor mamilare. Clorpromazina în doze mici (3 mg/zi) scade ejaculările şi creşte intromisiunile, dar şi perioada refractară. Acidul lisergic (LSD 25) în doze de 50 μg/kg stimulează comportamentul sexual, crescînd numărul ejaculărilor şi scăzînd numărul intromisiunilor, perioada de latenţă şi perioada refractară.

Repercusiunile substanţelor farmacologice asupra comportamentului reproductiv denotă că specificităţii structurilor anatomice îi corespunde o anumită specificitate biochimică, care permite funcţionarea mecanismului nervos. Structurile posterioare hipotalamice, în special cele mamilare, care prezidează la animalul de experienţă executarea reflexelor genitale, sînt sub control mixt, triptaminergic şi serotoninergic, pe cînd regiunea preoptică mediană, care intervine în declanşarea motivaţională a comportamentului reproductiv, este sub control colinergic.

Ca urmare a rezultatelor experimentale obţinute prin lezarea, stimularea electrică, implantarea de hormoni sau administrarea de substanţe farmacodinamice, se poate afirma că la mamiferele de laborator hipotalamusul constituie staţia centrală a mecanismelor neurofiziologice cuprinse în comportamentul reproductiv. Aceste experienţe demonstrează existenţa în hipotalamus a două mecanisme distincte, indispensabile comportamentului sexual. Primul, situat în hipotalamusul anterior, şi anume în regiunea preoptică şi în nucleul hipotalamic anterior, reprezintă un mecanism de trezire, care culege informaţii senzoriale, provocînd creşterea progresivă a excitaţiei sexuale care conduce la copulare, cu alte cuvinte acţionează ca un centru motivaţional care primeşte impulsuri de la neocortex şi rinencefal. Informaţiile recepţionate şi integrate la acest nivel sînt transmise celui de al doilea mecanism, situat în hipotalamusul posterior, care cuprinde regiunea situată între nucleul centromedian şi corpii mamilari şi care asigură tipul motor necesar copulării şi ejacularea. Spre deosebire de hipotalamusul anterior, aria posterioară a hipotalamusului nu interferează direct cu integritatea componentei somatice, dar controlează reglarea funcţiei gonadotrope hipofizare şi, indirect, troficitatea gonadelor masculine. În disfuncţiile sau leziunile hipotalamusului anterior, funcţia hipofizei rămîne intactă, în schimb nu se mai produce integrarea stimulilor motivaţionali-senzitivi interni şi externi, emotivi, hipotalamici, limbici şi psihici, neocorticali şi, în consecinţă, dispare pulsiunea sau motivaţia sexuală şi, deci, comportamentul copulator. Procesul este definitiv şi ireversibil, întrucît răspunsul copulator normal nu poate fi restabilit prin tratament hormonal. În cazul disfuncţiilor sau leziunilor hipotalamusului posterior, deşi partea anterioară a hipotalamusului poate integra stimulii extero- şi interoceptivi, această integrare nu mai este urmată de desfăşurarea actului motor copulator. Deşi există motivaţia sexuală, nu există expresie sexuală adecvată a comportamentului reproductiv, adică erecţia şi ejacularea. Întrucît hipotalamusul posterior controlează reglarea funcţiei gonadotrope şi indirect troficitatea gonadelor, leziunile la acest nivel determină atrofia glandelor genitale şi a tractului genital, ceea ce are ca urmare pierderea, cu timpul, a comportamentului sexual.

În concluzie, hipotalamusul, prin cele două structuri nervoase complexe, anterioară și posterioară, constituie zona din creier esențială pentru controlul secreției gonadotrope și pentru realizarea comportamentului copulator.

Neurohormonii hipotalamici

Mecanismul sintezei și eliberării hormonilor gonadotropi anterohipofizari a rămas multă vreme neelucidat. Progresele realizate în această direcție în ultimii ani se datorează descoperirii și identificării neurohormonilor hipotalamici și posibilității reproducerii acțiunii lor prin preparate analoage sintetice.

Primele indicații privind reglarea umorală a hipofizei datează din 1933 (67). Conceptul controlului neurohormonal al hipofizei revine însă lui Harris și colab. (59), care au dovedit că neuronii hipotalamici produc substanțe neurohormonale specifice, care ajung la hipofiză pe calea vaselor porte, reglînd astfel activitatea secretorie a glandei. Caracterizarea chimică a acestor substanțe cu rol reglator nu a fost posibilă decît mult mai tîrziu. În prezent, este cunoscută structura a trei hormoni hipotalamici: TRH, GnRH și GHIH sau somatostatina. Primul neurohormon a cărui structură a fost determinată în 1969 a fost TRH, iar cel de al doilea hormon hipotalamic, denumit inițial LHRH, a fost identificat în 1971, aproape concomitent de două grupe de cercetători [Schally și colab. (57) și Guillemin și colab. (136)], care, deși au lucrat pe specii diferite (ovine și porcine), au ajuns la concluzii identice asupra structurii LHRH.

Dificultatea izolării neurohormonilor hipotalamici s-a datorat în mare măsură prezenței lor în creier în cantități infime. Hipotalamusul de porcine, de pildă, conține doar 20 ng de LHRH și pentru a se obține 2 mg peptid hipotalamic este nevoie de 100 000 de hipotalamusuri, metoda de extracție fiind nu numai laborioasă ci și neeconomicoasă. Se înțelege deci că, odată descoperită structura biochimică a hormonilor hipotalamici, toate eforturile au fost îndreptate pentru prepararea lor pe cale sintetică. Polipeptidul izolat de Schally și colab. s-a dovedit a fi un decapeptid, care a fost considerat ca neurohormon cu rol în eliberarea LH și FSH, deoarece injectarea extractului hipotalamic la șobolan a determinat creșterea nivelului sanguin, atît al LH, cît și al FSH. Structura sa a putut fi ușor identificată, avînd formula: piro-Glu- His - Tri - Ser - Tyr - Gly - Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2. În scurt timp, substanța a putut fi sintetizată și dată spre folosință în clinică. Pînă în prezent nu s-a reușit izolarea unor hormoni hipotalamici separați pentru controlul secreției de LH și de FSH, deși unele cercetări au indicat existența unei substanțe hipotalamice separate, capabilă să determine eliberarea predominantă de FSH (12). Indiferent dacă există sau nu neurohormoni separați pentru FSH și pentru LH, este cert că secreția celor doi hormoni gonadotropi poate fi controlată de un singur neurohormon. Întrucît preparatele naturale purificate, sau cele obținute pe cale sintetică, cresc semnificativ nivelul LH seric și, în mai mică măsură, pe cel de FSH, majoritatea autorilor desemnează neurohormonul eliberator al gonadotropinelor ca LHRH, dar se mai utilizează și denumirea LH/FSHRH, iar mai recent s-a impus nomenclatura mai adecvată de GnRH *(Gonadotropins Releasing Hormone).*

Localizarea structurilor intracelulare hipotalamice cuprinse în sinteza GnRH este doar în parte cunoscută. Utilizîndu-se metoda imunochimică în experiențe pe șobolan s-a demonstrat că GnRH este conținut în granulele secretorii mici ale fibrelor nervoase din eminența mediană, localizate în apropierea capilarelor primare ale plexului portal (120). Studii histofiziologice la primate cu seruri anti-GnRH au indicat că neuronii care produc GnRH sînt concentraţi în special în hipotalamusul mediobazal. Alte studii experimentale au semnalat la şobolan prezenţa GnRH în nucleii suprachiasmatici, eminenţa mediană şi nucleul arcuat. Dealtfel unii autori au susţinut că secreţia de LH şi FSH ar fi controlată de zone hipotalamice diferite şi anume FSHRH ar fi sintetizat în aria paraventriculară, iar LHRH — în ariile suprachiasmatică şi în nucleul arcuat ventro-medial, ipoteză care nu este încă suficient argumentată.

Prin metoda radioimunologică s-a determinat conţinutul hipotalamusului de şobolan în GnRH, găsindu-se valori de 1 377 ± 98 pg (134). După hipofizectomie conţinutul s-a redus la 70% din valoarea iniţială, acelaşi efect avînd şi castrarea. La bărbatul adult normal, concentraţia plasmatică a GnRH este de aproximativ 10 pg/ml, existînd un tip pulsatil de secreţie a acestui neurohormon.

Pe baza rezultatelor obţinute la şobolan se poate afirma că secreţia şi descărcarea de GnRH sînt influenţate de trei tipuri de semnale şi anume: de hormonii sexuali ai glandelor-ţintă (mecanism de *feedback* lung), de hormonii anterohipofizari (mecanism de *feedback* scurt) şi de FSHRH şi LHRH (mecanism de *feedback* ultrascurt). Mecanismele nervoase hipotalamice sînt supuse de asemenea unei reglări superioare, prin stimulii exteroceptivi recepţionaţi din mediul înconjurător de către organele de simţ. Controlul nervos se exercită atît asupra secreţiei tonice, cît şi asupra secreţiei acute, în special de LH, mecanismul tonic acţionînd continuu şi avînd ca rezultat secreţia bazală de gonadotropine, iar mecanismul acut producînd descărcări bruşte de LH.

După unele date recente, hipotalamusul nu ar fi singura sursă de formare a GnRH. În extractele de pineală de la diverse specii (porcine, ovine, bovine), prin metoda radioimunologică, s-au găsit concentraţii crescute ale GnRH şi anume 185 ng/glandă la porcine, 500 ng/glandă la bovine şi 490 ng/glandă la ovine (158), valori de patru-zece ori superioare celor din hipotalamusul speciei respective. Aceste constatări au dus la concluzia că pineala ar fi o sursă suplimentară pentru GnRH, ca dealtfel şi pentru TRH.

Neurohormonii hipotalamici au rolul de a stimula atît sinteza, cît şi rata de secreţie a hormonilor depozitaţi în adenohipofiză. În ceea ce priveşte modul de acţiune al GnRH la nivel hipofizar s-au dat mai multe explicaţii. Una dintre ipoteze relevă dependenţa secreţiei gonadotropinelor de concentraţia Ca^{2+} extracelular. Se pare că GnRH acţionează prin activarea sistemului adenilciclază-cAMP-proteinkinază. Cercetări efectuate *in vivo* şi *in vitro* indică rolul cAMP ca mesager intermediar în cadrul acţiunii GnRH de stimulare a eliberării de gonadotropi din celulele hipofizare. *In vitro*, adăugarea de GnRH este asociată cu creşterea concentraţiei cAMP hipofizar, iar blocarea fosfodiestarazei prin teofilină, stimularea adenilciclazei cu prostaglandine sau adăugarea directă în celulă de cAMP-dibutiril în concentraţii milimolare au ca urmare stimularea eliberării de LH şi FSH.

La rîndul său, sistemul adenilciclază-cAMP-proteinkinază facilitează creşterea Ca^{2+} citosolic şi depolarizarea membranelor celulare (cu creştere consecutivă a conţinutului celular de Na^+ şi scăderea celui de K^+), inducînd astfel activitatea secretorie a celulelor hipofizare şi eliberarea de LH şi FSH. Rezultă deci că eliberarea hormonilor gonadotropi hipofizari depinde, între altele, şi de modificările potenţialului electric al membranelor celulelor secretante în sens depolarizant (creşterea intracelulară a

Na$^+$ şi scăderea K$^+$), în prezenţa unor cantităţi suficiente de Ca^{2+}. Această acţiune este nespecifică, procesul fiind comun pentru toţi hormonii hipofizari; doar acţiunea peptidelor hipotalamice este specifică, fiecare acţionînd doar asupra unui anumit tip de celulă secretorie. Unii autori (92) au studiat metabolismul glicogenului în hipofiză, ca sursă posibilă de energie cuprinsă în mecanismul eliberării de LH şi FSH. S-au măsurat *in vitro* conţinutul glicogenic şi activitatea a două enzime majore reglatoare (glicogensintetaza şi glicogenfosforilaza) în hipofiza de şobolan şi s-a constatat că oxidarea hipofizară a glucozei este crescută sub influenţa extractelor hipotalamice. Administrarea a mai puţin de 5 ng GnRH poate induce un răspuns maxim hipofizar, în sensul acumulării de cAMP şi al activării glicogenfosforilazei.

Între substanţele endogene implicate în reglarea secreţiei gonadotrope la nivel hipotalamic se numără şi prostaglandinele (137), cărora li s-a acordat un interes crescînd în ultimii ani. Pe medii de cultură s-a observat că prostaglandinele pot mima efectul GnRH, producînd eliberarea LH şi FSH; de asemenea, ele promovează creşterea semnificativă a formării cAMP în hipofiză. Aceste rezultate confirmă ipoteza că prostaglandinele deţin un rol intermediar în sistemele hormonale care implică acţiunea cAMP. Creşterea formării cAMP şi activarea fosforilazei sînt strîns corelate cu concentraţia prostaglandinelor. S-a mai demonstrat că prostaglandina E$_1$ creşte concentraţia hipofizară de cAMP, iar prostaglandina F$_{2\alpha}$ creşte conţinutul hipofizei în LH. Injectarea ambelor tipuri de prostaglandine induce eliberarea atît de LH, cît şi de FSH. Acţiunea prostaglandinelor la nivelul hipofizei este încă în studiu.

Numeroase lucrări experimentale recente dovedesc că sistemele catecolaminergic, colinergic şi indolaminergic din hipotalamus sînt cuprinse în controlul secreţiei de gonadotropine şi de PRL. Sistemele catecolaminergic şi colinergic stimulează eliberarea de neurohormoni hipotalamici, iar sistemul indolaminergic exercită efect inhibitor asupra eliberării de FSH, LH, LHRH şi PIF. Prin cercetări de microscopie fluorescentă s-a putut determina şi localizarea aminelor biogene în creier, cu probabilitate nucleul ventro-median avînd ca mediator chimic norepinefrina, nucleul arcuat — dopamina şi sistemul limbic — serotonina. În privinţa modului de acţiune a aminelor biogene, se presupune că ar putea acţiona, fie prin contact sinaptic al neuronilor monoaminergici cu pericarionii neuronilor care secretă neurohormonii hipotalamici, fie prin contacte axo-axonale stabilite între neuronii monoaminergici şi axonii paraleli ai neuronilor secretori de GnRH. Sînt încă puţin cunoscute modificările celulare produse sub acţiunea monoaminelor; apare posibil ca, prin combinarea lor cu receptorii specifici de la suprafaţa celulei neurosecretoare, monoaminele să inducă modificări ale potenţialului electric membranar sau să acţioneze prin modificarea permeabilităţii membranei, urmată de captare de Ca^{2+}, care produce descărcare de hormoni hipotalamici, via cAMP. Cu toate că s-a acumulat un mare număr de lucrări referitoare la acţiunile fiziologice ale monoaminelor cerebrale, răspunsul hipotalamic la aceşti mediatori chimici diferă mult în funcţie de specie şi, de aceea, concluziile cercetărilor experimentale nu pot fi transpuse ca atare la om.

Neurohormonii acţionează în organism în doze extrem de mici. Astfel 0,2 μg neurohormon hipotalamic purificat, injectat intravenos la şobolanca ovariectomizată, produce creşteri ale LH de 20 de ori, iar la şobolanul castrat şi tratat cu doze mari de testosteron stimulează eliberarea de LH. Nivelul maxim al LH este atins la

10—12 minute după injecţia intravenoasă, iar după doze mari nivelul LH se menţine ridicat timp mai îndelungat, chiar la o oră după injectarea preparatului. Preparatele de hipotalamus conţin şi activitate FSHRH, care este intrinsecă moleculei de GnRH, eliberarea diferenţiată a celor doi hormoni gonadotropi din hipofiză fiind modulată de hormonii steroizi sexuali.

Studii recente au relevat importanţa fiziologică a GnRH în decursul vieţii. S-a dovedit experimental că dezvoltarea testiculului la şobolan necesită prezenţa GnRH de la naştere. Blocarea neonatală a GnRH endogen cu un anti-GnRH determină alterări morfologice testiculare (reducerea lumenului tubilor, degenerarea şi scăderea numărului de celule germinale, întîrzierea maturaţiei). Studii la om cu GnRH sintetic (61) au demonstrat scăderea cu vîrsta a răspunsului LH la doze de 100 µg GnRH injectat intravenos. Media maximă de răspuns la GnRH a LH a fost o creştere de 2,2 ori faţă de nivelul bazal între 20 şi 39 de ani, de 2,9 ori între 40 şi 69 de ani, de 1,8 ori între 70 şi 79 de ani şi de 1,4 ori peste 80 de ani.

Analogi şi antagonişti ai GnRH. Dată fiind formula simplă şi uşor de reprodus în laborator a GnRH natural, s-a trecut la prepararea pe cale sintetică a analogilor sintetici, cu atît mai mult cu cît preparatul natural prezintă dezavantajul unui timp scurt de înjumătăţire (4—8 min.) şi al necesităţii administrării numai intravenos. În ultimii ani s-au depus eforturi mari pentru modificarea structurii analogilor supraactivi, în aşa fel încît aceştia să inhibeze secreţia hormonilor gonadotropi, devenind astfel antagonişti ai GnRH. Atît analogii agonişti, cît şi cei antagonişti, au afinitate mare pentru receptorii GnRH şi rezistă la degradarea de către peptidazele plasmatice şi tisulare. Se ştie că hipotalamusul conţine peptidaze capabile să inactiveze neurohormonii. Recent s-a demonstrat că inactivarea enzimatică a GnRH se caracterizează printr-un clivaj rapid al legăturii dintre glicină (poziţia 6) şi leucină (poziţia 7) şi printr-un clivaj lent terminal al dipeptidului Pro-Gly-NH$_2$.

Înlocuind glicina cu D-aminoacizi, care nu sînt supuşi atacului enzimatic (D-alanină, D-leucină, D-acid aminobutiric, D-lizină etc.), au rezultat analogi cu activitate mai mare ca a GnRH natural. Compusul des-Gly-NH$_2^{10}$(D-Ala^6)-etilamidă este unul din cei mai puternici analogi studiaţi pînă în prezent, fiind de 30 de ori mai activ decît GnRH. După o singură injecţie durata sa de acţiune se prelungeşte pînă la 12—24 de ore, cu răspuns maxim pentru LH între 4 şi 6 ore, iar pentru FSH — între 4 şi 12 ore. Un alt analog activ, D-leu^6-des-Gly^{10}=LHRH-etilamida, are o activitate de eliberare a gonadotropinelor de 53 de ori mai mare decît neurohormonul natural, iar a FSH — de 14 ori mai mare. Vîrful maxim al concentraţiei FSH şi LH a fost obţinut la două ore după administrarea preparatului. Important este şi faptul că analogii sintetici sînt activi atît pe cale orală, cît şi parenteral.

O realizare importantă o constituie dezvoltarea antagoniştilor analogi, care contracarează acţiunea neurohormonilor naturali. S-au obţinut efecte inhibitorii *in vivo* asupra hipofizei anterioare cu patru analogi, şi anume: des-His^2-D-Ala^6-LHRH şi des-His^2-Leu^6-LHRH, aceştia avînd la bază cei doi analogi puternic activi D-Ala^6-LHRH şi D-Leu^6-LHRH, des-His^2-D-Ala^6-des-Gly-NH$_2^{10}$-LHRH-etilamidă şi D-Phe^2-D-Leu^6-LHRH.

Analogii agonişti sau antagonişti obţinuţi sintetic prin înlocuirea unor acizi aminaţi sau prin scurtarea lanţului polipeptidic sînt utilizaţi în controlul fertilităţii, în aprecierea secreţiei normale sau anormale de FSH şi LH, precum şi în scopuri terapeutice, promiţînd a fi deosebit de valoroşi în domeniul reproducerii umane. Deoarece la individul normal s-au notat variaţii mari individuale în ceea ce priveşte răspunsul hormonilor gonadotropi hipofizari la stimulul GnRH, rezultatele obţinute în clinică trebuie apreciate cu mult discernămînt. Pentru stabilirea unor criterii de apreciere cît mai obiective s-a cercetat interrelaţia doză-răspuns, prin administrarea unor doze progresive de la 12,5 μ pînă la 1200 μ; primele creşteri ale valorilor LH plasmatic au fost obţinute cu doza de 25 μ, iar doza cea mai mică cu care s-a obţinut maximum de răspuns a fost de 400 μ.

Aplicarea GnRH constituie o metodă valoroasă de studiere a capacităţii secretorii a hipofizei gonadotrope. Ea permite studierea axului hipotalamo-hipofizo-gonadic în afecţiunile gonadice şi diferenţierea hipogonadismelor prin deficit hipofizar de cele prin deficit hipotalamic. Răspunsul gonadotropinelor la GnRH este exagerat în insuficienţele gonadice primare, ca de exemplu în sindromul Klinefelter, în insuficienţele gonadice centrale prin deficit de LH şi FSH răspunsul la stimulul GnRH este slab, iar în insuficienţele gonadice de origine hipotalamică răspunsul hipofizar este normal sau crescut. S-a considerat în consecinţă că testul de stimulare cu GnRH poate fi utilizat în scopul diferenţierii hipogonadismelor prin tumoare hipofizară de cele de natură hipotalamică (craniofaringiom, carcinom etc.). Dar proba de stimulare nu a dat totdeauna rezultatele dorite, răspunsul gonadotropinelor la stimulul hipotalamic fiind uneori normal în tumorile hipofizare şi slab în afecţiunile hipotalamice. De aceea unii autori (60) au modificat testul, înlocuind injecţia unică prin administrări repetate de GnRH pe o perioadă de timp mai îndelungată. Administrarea zilnic a 200 μ GnRH sintetic, timp de trei săptămîni la hipogonadici cu leziuni hipotalamice, care răspundeau slab la o doză unică, a produs creşteri semnificative ale valorilor gonadotropinelor serice. Teoretic ar trebui să se poată diferenţia cele două forme de hipogonadism central (hipofizar sau hipotalamic) prin măsurarea secreţiei de GnRH, determinîndu-se concentraţia sa plasmatică. Se pare că ceea ce scapă în circulaţie este o fracţiune puţin cunoscută şi în prezent este discutabilă utilitatea dozării GnRH în sîngele periferic.

Aplicarea GnRH are nu numai o utilitate diagnostică, ci şi una terapeutică. De pildă testul de stimulare este utilizat ca metodă de prognostic la băieţi cu pubertate întîrziată, dar în acelaşi timp poate induce accelerarea pubertăţii. La hipogonadici s-a obţinut normalizarea vieţii sexuale şi a fost indusă şi menţinută spermatogeneza, iar la bărbatul cu oligospermie s-a notat creşterea răspunsului FSH, dar nu s-a obţinut creşterea răspunsului LH. Este de menţionat şi faptul că în cazurile care nu au răspuns la terapia cu clomifen — substanţă care provoacă descărcare de GnRH la nivel hipotalamic — tratamentul prelungit cu GnRH a fost eficient. Toate aceste date încurajează aplicarea GnRH în tratamentul hipogonadismelor de natură centrală. Preparatul sintetic, administrat pe o perioadă mai îndelungată de timp, a fost utilizat cu succes în tratamentul oligospermiilor. Sînt de reţinut observaţiile unor autori cu privire la rezultatele spectaculare obţinute în unele cazuri de impotenţă şi sterilitate cu recuperarea virilităţii, creşterea valorilor gonadotropilor serici, a testosteronului plasmatic şi a volumului testicular după administrarea dozelor de 500 μ de GnRH, la interval de 8 ore, timp de două săptămîni. Este interesantă şi observaţia experimentală a inducerii de către GnRH sintetic a creşterii diametrelor tubilor seminiferi şi a progresiunii spermatogenezei pînă la stadiul de spermatozoizi la animalul hipofizectomizat (20).

Glanda pineală

Glanda pineală este socotită un organ neuroendocrin, dat fiind originea şi morfologia sa. Deşi este de fapt o parte a creierului, ea nu este conectată prin fibre aferente sau eferente de centrii cerebrali (71). La nivelul glandei pineale sînt sintetizaţi mai mulţi compuşi: indoli, polipeptide etc. Pineala omului şi a celor mai multe mamifere conţine 5-hidroxitriptamină (serotonină) în cantităţi mai mari decît oricare alt ţesut, serotonina fiind precursor al melatoninei (vezi şi p. 131), substanţă care a fost considerată mult timp hormonul pineal prin excelenţă. Ulterior s-a constatat însă că melatonina poate fi produsă şi de retină şi, deci, nu mai poate fi privită ca hormon pineal specific. Cercetări recente, constînd în determinări radioimunologice ale melatoninei la voluntari de ambele sexe, au demonstrat o medie a concentraţiei serice de 102 pg/ml, iar în lichidul cefalorahidian — o medie de 54 pg/ml. La femei s-a constatat un ritm circadian cu un vîrf în primele ore ale dimineţii şi cu nivelurile cele mai scăzute în cursul zilei; media creşterii de la nivelurile minime la vîrful maxim a fost de trei ori şi diferenţa dintre concentraţia diurnă (53 pg/ml) şi cea nocturnă (99 pg/ml) a fost semnificativă. Creşterea concentraţiei melatoninei începe cu două ore înainte de somn şi de întuneric. Lumina şi întunericul sînt deci printre factorii principali care pot influenţa concentraţia compuşilor pineali, ritmul circadian al acestor compuşi şi, prin acest mecanism, dezvoltarea şi funcţia organelor de reproducere. Lungirea perioadei de lumină (artificială sau naturală) stimulează dezvoltarea organelor genitale, iar întunericul permanent sau prelungit are efect opus, întîrziind maturarea sexuală la animalele prepubere şi inhibînd funcţia de reproducere la animalele mature, efect contracarat de pinealectomie. La animalul normal, pinealectomia produce hipertrofia testiculelor şi creşterea în greutate a prostatei şi veziculelor seminale. La om leziuni tumorale sau degenerative ale pinealei determină apariţia maturizării sexuale precoce. Cercetări recente au demonstrat că melatonina este necesară pentru menţinerea nivelului prolactinei diurne la şobolanul mascul. Lucrări experimentale au arătat că *in vitro*, pe culturi de testicul, melatonina are efect direct, împiedicînd producţia de testosteron de către testicul.

Polipeptidele pineale sînt în prezent în centrul atenţiei cercetătorilor. Sintetizate în pineală, unele dintre ele sînt specifice acestui organ. Nu se cunoaşte compoziţia chimică exactă a acestor proteine, dar unii autori atribuie acţiunea antigonadotropă a pinealei unui polipeptid (28, 102). Acţiunea antigonadotropă a pinealei constă în inhibarea eliberării atît a FSH, cît şi a LH şi depinde de starea fiziologică a animalului (vîrstă, sex, condiţii de mediu, lumină). În condiţii normale pineala pare să acţioneze la nivelul hipotalamusului, mai curînd decît la nivelul hipofizei sau gonadelor, stimulînd neuronii serotoninergici din nucleii arcuat şi ventro-median, care, la rîndul lor, inhibează producţia neurohormonilor (LHRH). Acţiunea glandei pineale se exercită şi asupra nucleilor supraoptici şi paraventriculari, după cum reiese din constatarea că pinealectomia scade activitatea neurosecretorie a acestor nuclei. În concluzie, pineala trebuie considerată nu ca o glandă vestigială, ci ca o structură activă nu numai în perioada de imaturitate, ci în tot decursul vieţii, şi a cărei funcţie se exercită asupra centrilor hipotalamici neurosecretori magno- şi parvocelulari.

Influenţele nervoase superioare

Hipotalamusul constituie doar o parte a circuitelor complexe la care participă ansamblul formaţiilor rinencefalice (sistemul limbic), sistemul neocortical şi toate mecanismele nervoase ale reglării emoţionale. Funcţionarea circuitelor nervoase este asigurată în permanenţă de pluralitatea stimulilor senzoriali şi de informaţiile visceroproprioceptive, care devin eficiente în urma impregnării hormonale a structurilor nervoase. Impulsurile provenite din diverse arii ale sistemului nervos central acţionează asupra funcţiei de reproducere prin intermediul hipotalamusului, stimulînd sau inhibînd centrii nervoşi corespunzători. Mecanismele inhibitorii determină la bărbat pierderea potenţei sexuale sau a fertilităţii, în funcţie de zona hipotalamică interesată.

Sistemul limbic, cunoscut mai demult sub denumirea de rinencefal, se ştie în prezent că are multiple funcţii în afara olfacţiei, incluzînd între altele şi reglarea funcţiei sexuale. Rolul său a reieşit din studiile experimentale în care s-au practicat stimularea sau producerea de leziuni în diverse structuri limbice, majoritatea experienţelor fiind efectuate pe şobolan. Rezultatele acestor cercetări nu pot fi decît în parte raportate la om, dat fiind marea variabilitate structurală şi funcţională legată de specie.

La şobolanul mascul leziunile hipocampului dorsal determină creşterea globală a comportamentului sexual (11). La animale tinere îndepărtarea amigdalei accelerează maturizarea sexuală, pe cînd stimularea acestei structuri împiedică apariţia pubertăţii. La *Macaccus* amigdalectomia determină hipersexualitate, care se exteriorizează prin numărul crescut de monte şi prin frecvenţa crescută a erecţiilor. La cobai şi la maimuţe îndepărtarea cortexului piriform şi a porţiunii amigdaliene subiacente determină hipersexualitate, numai în prezenţa hormonului sexual. La pisica mascul leziunile electrolitice discrete sau leziunile chirurgicale limitate numai la cortexul piriform provoacă hipersexualitate, care dispare după castrare şi reapare sub tratament hormonal substitutiv.

Prin stimulări electrice la maimuţe, unii autori (99) au reuşit să contureze căile nervoase cuprinse în producerea erecţiei şi ejaculării. Ariile pozitive pentru erecţie sînt distribuite în trei porţiuni cortico-subcorticale ale sistemului limbic. La nivelul cel mai înalt acestea coincid cu conexiunile hipocampului cu septul, cu talamusul anterior şi cu hipotalamusul. Regiunea septală mediană preoptică şi partea mediană a nucleului dorso-median al talamusului par să fie puncte importante pentru producerea erecţiei. Se pare că hipocampul modifică excitabilitatea neuronilor efectori cuprinşi în erecţie. S-a observat de pildă că stimularea electrică a regiunii septale sau a diencefalului rostral produce erecţie şi că intensitatea erecţiei creşte în continuare, după apariţia descărcărilor electrice în hipocamp. Arii pozitive pentru erecţie au fost descrise şi în circuitul cuprinzînd corpii mamilari, tractul mamilo-talamic, părţi ale nucleului talamic anterior şi ale girusului cingulat anterior. Dacă ţinem seama de importanţa funcţiei sexuale pentru supravieţuirea speciei, nu este surprinzătoare constatarea că partea cea mai însemnată a creierului, a cărui stimulare electrică provoacă erecţia, este legată de sistemul limbic, filogenetic partea cea mai veche a creierului.

Descărcarea seminală sau ejacularea poate fi produsă separat de erecţie. S-au găsit în talamus arii pozitive pentru răspunsul ejaculator şi anume în partea ventromediană a nucleului dorsal şi în porţiunea mediodorsală a complexului parafascicular centro-median. La maimuţe stimularea electrică a tractului spino-talamic, a ariilor asociate caudale talamice şi a regiunii septale a fost asociată cu emisiune seminală şi orgasm (4, 5).

Influenţele cerebrale nu sînt imperios necesare pentru producerea erecţiei, dovadă apariţia erecţiilor la bolnavii cu secţiuni transversale ale măduvei spinării. Aceasta dovedeşte că circuitele nervoase periferice, situate la nivel medular, sînt capabile să medieze în mod independent răspunsuri reflexe, care sînt integrate în tipul de comportament sexual al speciei. Ţesutul nervos situat rostral de trunchiul cerebral organizează aceste reflexe şi le pune sub influenţa stimulilor exteroceptivi. Faptul că centrii nervoşi medulari sînt capabili să medieze răspunsuri coitale este în acord cu existenţa reflexelor genitale la fătul mascul în perioada fetală sau neonatală, înaintea maturării tractului piramidal sau a cortexului motor, în contrast cu reflexele cremasteriene, care apar numai odată cu maturizarea testiculelor. La primatele imature s-a putut demonstra independenţa controlului medular al erecţiei de influenţele cerebrale superioare şi de cantitatea de hormoni androgeni.

Din observaţii pe animale s-a dedus că anumite structuri ale sistemului limbic ar deţine rol în reglarea unor procese endocrine, participînd la controlul secreţiei hormonului corticotrop (ACTH), al hormonului de creştere (GH), al prolactinei (PRL) şi al hormonilor gonadotropi (46). Dintre componenţii sistemului limbic se pare că amigdala şi hipocampul participă la mecanismul de *feedback* al gonadotropilor, interferînd cu reglarea hipotalamică a acestor hormoni. Studii recente indică amigdala ca o zonă de predilecţie pentru acumularea steroizilor sexuali în sistemul limbic, dovadă că stimularea electrică în această zonă induce modificări ale nivelului LH, proces care ar putea fi mediat de acţiunea hormonilor steroizi la acest nivel. Pentru elucidarea contribuţiei amigdalei la mecanismul de *feedback* a fost studiată *in vitro* sensibilitatea structurilor limbice la modificările nivelului gonadotropilor şi al steroizilor sexuali circulanţi, prin aprecierea consumului de oxigen al structurilor cerebrale ale şobolanului mascul în diverse condiţii experimentale (intact, castrat, hipofizectomizat, după terapie hormonală substitutivă etc.) (124). Rezultatele au dus la concluzia sensibilităţii metabolice a amigdalei faţă de nivelul gonadotropilor circulanţi şi la ipoteza că amigdala ar putea reprezenta o staţie importantă a mecanismului de *feedback* scurt al hormonilor anterohipofizari. În studii recente a fost investigat rolul sinapselor amigdaliene în controlul secreţiei de hormoni gonadotropi (125). În acest scop s-au injectat, în porţiunea mediobazală a amigdalei, bilateral, la şobolanca castrată, substanţe care influenţează receptorii catecolaminergici şi colinergici: fenoxibenzamină (α-blocant), propranolol (β-blocant), pimozid (blocant al receptorilor dopaminergici), prostigmină şi carbacol (substanţe colinomimetice). S-a demonstrat că regiunea bazală mediană a amigdalei conţine α-receptori adrenergici, care ţin sub control inhibitor eliberarea de FSH şi LH, β-receptori noradrenergici, cu tonus inhibitor pentru LH, receptori dopaminergici, al căror rol în controlul secreţiei gonadotrope nu este clarificat, şi receptori colinergici, a căror activare inhibează eliberarea de gonadotropine.

Rolul precis al diferitelor structuri din sistemul limbic nu este bine cunoscut. Se ştie că sistemul limbic coordonează influxuri senzoriale cu funcţia viscerală şi cu emoţia la om şi animale şi poate fi interesat, în diferite grade, împreună cu neocortexul, în determinismul motivaţiei şi al coordonării comportamentului sexual. Deşi rezultatele cercetărilor experimentale nu sînt totdeauna concordante, în ceea ce priveşte rolul diferitelor structuri ale sistemului limbic asupra comportamentului reproductiv, este totuşi dovedit că anumite componente au efect inhibitor asupra hipotalamusului.

Observaţiile clinice au confirmat existenţa relaţiilor dintre rinencefal şi comportamentul reproductiv. S-au descris cazuri de anosmie sau hiposmie cu eunucoidism, asocierea acestor simptome formînd tabloul clinic al displaziei olfacto-genitale, exemplu de afecţiune neuroendocrină. Sindromul, datorat de cele mai multe ori anomaliilor congenitale a lobilor olfactivi, a fost descris de Morsier (108) şi studiat sub aspect genetic de Kallman (70). În unele cazuri s-au observat displazii uni- sau bilaterale ale lobilor olfactivi, coexistînd cu malformaţii ale hipotalamusului sau ale altor structuri cerebrale, alteori (89) au fost găsite formaţiuni chistice preselare cu afectarea funcţiilor rinencefalice, interferînd, probabil, cu funcţia hipotalamo-hipofizară. Un argument în plus al interesării nucleilor hipotalamici îl constituie şi nivelul scăzut al gonadotropilor descris de unii autori.

Îndepărtarea lobului temporal la maimuţă determină apariţia manifestărilor hipersexuale (77), cu caracter tranzitoriu. La om s-a încercat să se stabilească relaţia cauzală între leziunile cerebrale şi modificările de comportament sexual. Leziunile degenerative ale creierului, encefalopatiile traumatice, terapia electroconvulsivantă, tumorile cerebrale, pot modifica potenţa sexuală a bărbatului, dar în nici unul din cazurile patologice observate nu s-a putut localiza cu precizie leziunea cerebrală. S-a semnalat pierderea potenţei sexuale la bărbaţi cu afecţiuni diverse ale lobului temporal (gliom, angiom, traumă etc.), caracterizată prin deficit de erecţie, dar cu libido normal (66). Studii pe bărbaţi cu epilepsie au descris hiposexualitate la două treimi din bolnavii cu disfuncţii de lob temporal şi epilepsie psihomotorie, dar nu s-au găsit modificări la cei cu epilepsie cu disfuncţii în alte zone ale creierului. Datele clinice, dar îndeosebi cele experimentale, susţin participarea regiunii temporale şi a conexiunilor sale la controlul nervos superior al funcţiei sexuale.

În schimb, nu s-au observat la bărbat perturbări ale funcţiei sexuale după leucotomia frontală ci, din contra, s-a notat creşterea activităţii sexuale. Deprimarea funcţiei a fost semnalată la bărbat după secţionarea chirurgicală bilaterală a ansei lenticulare în cazuri de mioclonus, manifestarea principală fiind pierderea impulsului sexual. Tulburările sexuale atribuite lezării ansei lenticulare nu au fost confirmate prin operaţiile stereotaxice. Se pare că prezenţa conexiunilor septale este cea care ar putea fi implicată în producerea dereglărilor sexuale.

Unii autori (62), utilizînd electrozi de profunzime, au cercetat la bărbat efectul stimulării electrice şi chimice a diferitelor arii din creier asupra plăcerii sexuale. Stimularea regiunii septale sau a căilor nervoase superioare principale (fasciculul creierului anterior) a produs senzaţii plăcute şi uneori erecţii. După stimularea electrică sau chimică a nucleului caudat, a nucleilor intralaminari talamici şi a hipotalamusului anterior şi posterior, unii pacienţi au simţit plăcere puternică asociată cu senzaţii sexuale şi orgasm.

Neocortexul deţine rolul esenţial în iniţierea comportării copulatorii la majoritatea mamiferelor (14). La animale inferioare funcţia sexuală este păstrată şi în absenţa encefalului, în timp ce la animalele superioare, în special la primate, prezenţa neocortexului matur este obligatorie pentru desfăşurarea în condiţii normale a funcţiilor sexuale. În cursul evoluţiei filogenetice, activitatea sexuală a devenit tot mai dependentă de funcţia nervoasă, aşa cum o demonstrează creşterea numărului şi diversităţii stimulilor necesari pentru declanşarea comportamentului sexual și formelor de expresie a comportării sexuale.

Rolul diverselor arii corticale în comportamentul reproductiv a fost analizat îndeosebi la animalele de laborator, prin producere de leziuni sau prin ablația diverselor porțiuni din creier.

La șobolanul mascul, îndepărtarea a 20% din cortex nu a modificat comportamentul sexual, extinderea a scăzut procentul de masculi cu comportament normal, iar îndepărtarea unei suprafețe de 60% din cortex a determinat incapacitatea de acuplare (5, 6). Reducerea posibilităților de acuplare după ablația unor zone mai întinse din creier sugerează că masculul depinde de cortex în ceea ce privește trezirea sexuală *(arousal)* și menținerea unei activități copulatorii adecvate. Distrugerea cortexului occipital, parietal sau temporal la șobolanul mascul nu se răsfrînge asupra comportamentului sexual, iar îndepărtarea a peste 50% din partea posterioară a emisferelor cerebrale nu a eliminat comportamentul sexual (88). În schimb, leziuni ale lobilor frontali determină alterarea severă a comportamentului sexual. Așadar leziunile care au ca urmare eliminarea comportamentului sexual includ partea principală a ariei motorii-senzoriale. Aceste date sînt de acord cu alte experimente care arată importanța ariilor frontale în comportamentul reproductiv. La cîine, îndepărtarea neocortexului și a bulbilor olfactivi nu influențează în mod negativ interesul pentru femelă. În schimb, îndepărtarea combinată a bulbilor olfactivi și a cortexului auditiv și vizual determină dispariția imediată a comportamentului sexual. La pisica mascul, leziunile întinse ale ariei corticale nu determină pierderea interesului pentru femelă, dar interferează cu coordonarea actului motor al copulării (52). Rezultatele cercetărilor experimentale dovedesc că, la rozătoare acțiunea principală a cortexului este de a ușura stimularea comportamentală, pe cînd în creierul mai complex al pisicii funcțiile corticale au acțiune de coordonare, necesară executării acuplării. Aplicarea la șobolanul mascul a unei soluții de clorură de potasiu pe regiunea frontală și fronto-parietală produce o depresiune corticală difuză, inhibînd timp de două ore activitatea copulatorie.

Impulsurile provenite din arhicortex și din neocortex, filogenetic mai tînăr, sînt foarte probabil transmise, prin sistemul limbic, la hipotalamus. S-au descris însă și conexiuni directe cortico-hipotalamice între lobii frontali și unele grupe de nuclei hipotalamici. Neocortexul este locul de integrare al excitațiilor talamice. În anumite situații, el poate exercita o acțiune inhibitoare asupra proceselor de bază (emoționale) ale hipotalamusului. La om educația și mediul social pot crește stimulii inhibitori. Leziuni nervoase sau factori psihici influențează funcția gonadelor și comportamentul sexual prin intermediul hipotalamusului. La bărbat există numeroase exemple de perturbări ale comportamentului sexual, determinate de stres, stări de epuizare nervoasă sau psihică. Starea de încordare, ritmul trepidant de viață caracteristic marilor centre urbane, pot avea repercusiuni asupra potenței și fertilității bărbatului. Dacă la femeie amenoreele psihogene sînt frecvent întîlnite, echivalentul lor la bărbat — tradus prin pierderea globală a elementelor germinale—, constituie o raritate. Suprasolicitările nervoase și fizice pot produce modificări tranzitorii ale calității spermei, în sensul scăderii concentrației și motilității spermatozoizilor, dar repercusiuni grave, ireversibile, asupra funcției germinale au fost rar semnalate în literatură. Sterilitățile neurogene la bărbat formează un grup dintre cele mai interesante, al căror mecanism este deocamdată neelucidat. Merită menționate cu această ocazie observațiile lui Stieve (149), care la condamnații la moarte a găsit dispariția totală a epiteliului germinal, ca urmare a șocului psihic. Ulterior, alți autori (105) au descris două cazuri de sterilități neurogene, la bărbați anterior fertili, survenite după un traumatism cranian și după un șoc psihic prelungit. Foarte probabil că dispariția elementelor germinale este cauzată de efectele impulsurilor corticale inhibitorii asupra centrilor hipotalamici cuprinși în troficitatea gonadelor.

Comportamentul reproductiv

Comportamentul reproductiv (sexual sau copulator) este definit ca un complex de răspunsuri asociate direct cu stimularea genitală și cu copulația homo- sau heterosexuală, indiferent de rolul său în conservarea speciei (121). Comportamentul copulator implică participarea a două sisteme separate, și anume a unui mecanism de excitare *(arousal)*, care inițiază comportamentul reproductiv, și a unui mecanism ejaculator, care termină secvența. Spre deosebire de animale, la care comportamentul sexual este imperios și instinctiv, la om comportamentul reproductiv este mai mult sau mai puțin deliberat, ocupînd conștientul în grade diferite. Dacă la animale comportamentul reproductiv gravitează în jurul acuplării, la om, din cauza predominanței neocortexului, peste diversele faze ale comportamentului sexual (impuls sau motivație sexuală, realizare și perioadă refractară) se suprapun valori de natură diferită (etică, socială, psihologică etc.) Fără îndoială că la om comportamentul sexual are o alcătuire complexă, cuprinzînd, pe lîngă componenta neurohormonală comună tuturor mamiferelor, o componentă psihoemotivă specific umană.

Pentru fiecare specie există o anumită secvență a configurațiilor posturale, care împreună constituie tipul de comportament reproductiv al speciei respective. Pe lîngă această diferență de specie, există o mare variabilitate a secvenței răspunsurilor sexuale în cadrul aceleiași specii, în funcție de individ.

În ultimul deceniu s-au realizat progrese importante în cunoașterea fundamentului neuroendocrin al comportamentului reproductiv, datorită aplicării metodelor de studiu obiective. Majoritatea cercetărilor au fost efectuate pe animale de laborator, în special pe rozătoare. Din cauza dificultății investigărilor pe creier la om, sînt puțin cunoscute structurile nervoase care participă la integrarea comportamentului sexual, datele existente fiind bazate pe studii clinice și pe analogia cu rezultatele obținute la animale.

În studiile experimentale, unii autori au folosit drept criteriu pentru aprecierea cantitativă a comportamentului sexual numărul intromisiunilor la copulare și al ejaculărilor în funcție de timp, precum și durata perioadei refractare (145). Rezultatele au indicat că există analogii, dar și diferențe, între comportamentul sexual al femelei și cel al masculului, cărora le corespund diverse regiuni în sistemul nervos central. Comportamentul sexual al masculului este mai complicat decît al femelei. Pentru realizarea răspunsului copulator complet, masculul recurge la o serie de reacții: de recunoaștere, de orientare, de montă, intromisiune și ejaculare. Sub aspect motivațional, masculul este mai dependent de factorii exogeni, reprezentați de diverse semnale emise de femela în estru. Motivația sexuală, rezultat al impregnării androgenice a structurilor nervoase specifice, se asociază discriminării olfactive, determinînd apariția orientării selective. Dacă mecanismul de trezire atinge un anume prag, se produce faza consumatorie, ejaculatorie. În lipsa acestor factori nu se produce seria complicată de reacţii care permite copularea. Aceasta nu înseamnă că nivelul androgenilor nu contribuie la intensitatea motivaţiei sexuale şi a expresiei diferitelor acte sexuale. Fără îndoială că comportamental sexual la toate speciile de mamifere depinde de acţiunea hormonilor sexuali, totuşi stimulii înconjurători au rol decisiv în integrarea tipurilor de trezire sexuală.

Studiul EEG şi producerea de leziuni care influenţează separat comportarea sexuală şi controlul eliberării de hormoni gonadotropi a relevat organizarea diferenţiată a acestor două aspecte (comportamental şi hormonal) în trunchiul cerebral şi diencefal. Integrarea tipurilor de comportament sexual este localizată în aceeaşi reţea a trunchiului cerebral şi a diencefalului, care este cuprinsă şi în organizarea altor tipuri comportamentale, în afara celui sexual: de conservare, de apărare etc. (38). Diferite grade de trezire pot exista şi la masculul castrat, intensitatea lor fiind în funcţie de specie şi de experienţa anterioară a animalului. Spre deosebire de femelă, la care ovariectomia determină dispariţia imediată a receptivităţii sexuale, masculul nu-şi încetează activitatea sexuală după castrare. În prezenţa femelei în estru, animalul castrat îşi menţine un grad de pulsiune şi îndeplineşte actul copulator, unele faze, cu excepţia intromisiunii şi a ejaculării, putînd să nu dispară niciodată. În genere scăderea activităţii copulatorii survine treptat, răspunsul ejaculator fiind primul care dispare, urmat de pierderea intromisiunilor şi a frecvenţei montelor. După administrarea de androgeni, conduita copulatorie se restabileşte, cu revenirea treptată a diverselor componente ale actului copulator, în sens invers pierderii lor. Administrarea de estrogeni şi progesteron nu reuşeşte să determine apariţia comportamentului sexual de tip feminin la masculul castrat, în schimb la femela adultă ovariectomizată administrarea de testosteron produce montă cu mişcări care amintesc mişcările de intromisiune. Aceste reacţii diferite se datoresc acţiunii androgenilor asupra creierului în perioada critică de dezvoltare şi diferenţiere sexuală a sistemului nervos central. Hormonii androgeni sînt responsabili de programarea tipului de comportament sexual masculin şi de ritmul constant al secreţiei gonadotropilor. Spre deosebire de femelă, la care comportamentul sexual este ciclic, masculul este capabil de acuplare şi deci de fecundare, ori de cîte ori se iveşte stimulul adecvat, chiar dacă animalul are ritm sezonier.

Rolul experienţei anterioare

Pe lîngă influenţele de mediu şi caracteristicile legate de specie, un factor important în comportamentul reproductiv îl constituie experienţa anterioară a individului. Persistenţa într-un anumit grad a comportamentului copulator după castrare poate fi legată de factorul experienţă. Posibilităţile sînt limitate la alte mamifere, pe cînd la om şi la maimuţa adultă comportamentul sexual se poate menţine un timp deosebit de lung în absenţa hormonilor androgeni. Studii pe animale crescute izolat, separate de partenerul heterosexual, sînt elocvente în această privinţă, dovedind rolul experienţei precoce în dezvoltarea comportamentului copulator. Importanţa experienţei în crearea obiceiurilor sexuale este mai pronunţată la primate decît la alte mamifere, ceea ce sugerează că tipul de comportament sexual la majoritatea mamiferelor superioare este mai curînd învăţat decît înnăscut. Contactul cu alte animale se dovedeşte a fi un factor nu numai important, dar chiar necesar, pentru dezvoltarea tipului complet de comportament reproductiv.

Rolul factorilor de mediu

Reproducerea trebuie privită ca un proces care nu poate fi separat de mediu, de care se leagă în mod unitar prin intermediul sistemului nervos. Reproducerea umană nu poate fi înţeleasă decît prin funcţionarea integrală a structurilor neuro-endocrine hipotalamus-hipofiză-gonade. Este binecunoscut faptul că începutul pubertăţii poate fi accelerat sau întîrziat în raport cu factorii de mediu (urbanizare, climat, condiţii geografice, nutriţie, mediu social). Observaţii îndelungate au dovedit că maturizarea sexuală are loc mai devreme la băieţii de la oraşe decît la cei de la ţară. Experimental s-a constatat că animalele impubere se maturizează mai repede dacă sînt supuse unor impulsuri nervoase intense, poate datorită creşterii producţiei de gonadotropi în sistemul hipotalamo-hipofizar. Acest fenomen de accelerare a pubertăţii la om a fost denumit de unii autori „traumă civilizaţională“ (9).

Rolul factorilor senzoriali

Diversele tipuri de stimuli exteroceptivi sînt deosebit de importante în determinismul comportamentului sexual: manevrarea organelor genitale, stimulii olfactivi, vizuali, auditivi şi cei legaţi de contactul social. Factorii senzoriali ocupă un loc de seamă în comportamentul copulator la animalele de ambele sexe. După eliminarea chirurgicală a olfacţiei, vederii sau auzului, animalele (iepure, pisică, cobai) au continuat să copuleze; de asemenea, deaferentarea organelor genitale nu a reuşit să suprime funcţia sexuală. În schimb suprimarea concomitentă a două din organele de simţ a marcat un declin important al performanţei sexuale, iar la animalele private simultan de cele trei simţuri activitatea copulatorie a încetat. Pe baza acestor date, s-a emis ipoteza că influxurile senzoriale sînt nespecifice şi aditive pentru mecanismele nervoase care controlează comportamentul sexual. S-a presupus, în schimb, că informaţiile senzoriale cu punct de plecare la nivelul organelor genitale ale masculului ar avea o funcţie specifică de organizare şi integrare a tipului de comportament sexual şi o funcţie generală de menţinere a nivelului trezirii sexuale. În privinţa rolului stimulilor senzoriali în comportamentul reproductiv, sînt binecunoscute lucrările lui Benoit, care s-a ocupat de modul de transmisie a stimulilor luminoşi, îndeosebi vizuali. S-a demonstrat că sistemul optic transmite stimulii pe căi nervoase sau îi poate converti în mesaje hormonale. Această sarcină este preluată de celulele neurosecretorii care eliberează substanţe active în circulaţia sistemică. Substanţa activă sau neurohormonul nu acţionează direct pentru obţinerea rezultatului final, dar activează glanda endocrină corespunzătoare. În ultimă instanţă, stimulii care afectează direct sau indirect exteroceptorii ajung la hipotalamus.

Rolul hormonilor sexuali

Modul în care se dezvoltă şi se organizează substraturile nervoase şi mecanismele care fac dintr-un individ nediferenţiat psihosexual, un individ cu comportament sexual predominant masculin sau feminin la vîrsta adultă, au constituit unele dintre preocupările majore ale cercetătorilor. În ultimul deceniu s-au realizat progrese însemnate datorită lucrărilor experimentale numeroase care au analizat: efectele administrării hormonilor androgeni (testosteron) şi estrogeni în viaţa pre- şi perinatală, efectele castrării în diverse perioade ale vieţii perinatale. Multe dintre datele obţinute pe animale au fost ulterior confirmate de investigările clinice.

Studiile experimentale, efectuate în majoritatea cazurilor pe şobolani, au precizat că hormonii sexuali sînt factorii care determină diferențierea sexuală a hipotalamusului. Modificările nivelului hormonal (androgenic sau estrogenic), în timpul perioadei de diferențiere sau de organizare a creierului, pot produce tulburări ale funcției gonadice și ale comportamentului sexual cu caracter permanent.

În viața pre- sau neonatală, hormonii sexuali acționează asupra creierului nediferențiat psiho-sexual, pentru a-l organiza după tipul de comportament masculin sau feminin. La vîrsta adultă hormonii sexuali au efect excitator sau inhibitor asupra comportamentului sexual.

Dintre hormonii sexuali, numai *androgenii* au capacitate de a organiza tipul de comportament sexual al adultului, acționînd asupra sistemului nervos într-o perioadă precoce de dezvoltare. La masculul genetic androgenii secretați de testiculul fetal acționează asupra structurilor nervoase nediferențiate, îndeosebi asupra hipotalamusului, pentru a organiza tipul comportamental masculin. Tot în această perioadă hormonii sexuali acționează și la alte niveluri, determinînd diferențierea tractului genital masculin. Administrarea de hormoni androgeni la fătul genetic feminin determină modificări profunde somato-sexuale (pseudohermafroditism) și comportamentale (dezvoltarea caracterelor sexuale masculine). În perioada nediferențiată a sistemului nervos, hipofiza fetală la ambele sexe are capacitatea de a secreta gonadotropi în mod ciclic. Expunerea la hormoni androgeni exogeni sau la cei secretați de testiculul fetal induce diferențierea masculină a hipofizei, în sensul pierderii secreției ritmice a hormonilor gonadotropi. Rezultă că eliberarea ciclică a hormonilor gonadotropi hipofizari — trăsătură tipic feminină — nu este determinată genetic, ci depinde de natura hormonilor sexuali secretați de gonada diferențiată.

Importanța hormonilor androgeni în structuralizarea tipului masculin de comportament sexual și în secreția aciclică a hormonilor gonadotropi hipofizari, în perioada pre- și perinatală, dovedește rolul organizațional al testosteronului în perioada critică de diferențiere a hipotalamusului.

Studii pe fătul uman au dus la concluzia că perioada de diferențiere critică a hipotalamusului este situată între lunile a patra și a șaptea ale vieții fetale. La șobolan, perioada de diferențiere a centrilor sexuali hipotalamici și a centrilor copulatori începe la scurt timp înainte de naștere și durează circa două săptămîni după naștere (54). Experiențele pe animale s-au referit în special la această perioadă și au fost repetate la diferite intervale: în prima, a cincea și a zecea zi după naștere. Șobolanii masculi androgenizați în prima zi de viață (1 mg testosteron propionat) au avut hipogonadism și hiposexualitate secundară (36). La șobolanii androgenizați în cea de a cincea zi de viață, numărul montelor în perioada postpubertară a fost mai mare decît la animalul netratat, cu toate că a existat un ușor grad de atrofie a organelor sexuale. Aceste date dovedesc că în cea de a cincea zi postnatal predomină efectele androgenilor de promovare a diferențierii centrului copulator, față de efectele lor de inhibare a organizării centrului sexual tonic. La șobolanul mascul androgenizat în ziua a zecea nu au existat modificări ale activității sexuale, nici ale funcțiilor gonadice în raport cu martorii. Administrarea unor doze nefiziologice de testosteron în a cincea zi de viață poate inhiba organizarea centrilor tonici sexuali ai hipotalamusului care controlează secreția de gonadotropi, producînd la adult hipogonadism hipogonadotrop și hiposexualitate secundară deficitului de hormoni androgeni. Dacă se administrează însă postpubertar testosteron, activitatea sexuală crește mai mult decît la cei netratați perinatal.

Rezultatele cercetărilor experimentale indică următoarele: *a)* nivelul crescut al androgenilor în timpul diferențierii hipotalamusului și al fazei funcționale a acestuia produce hipersexualitate netă primară și secundară; *b)* supradozarea androgenică în perioada de diferențiere a hipotalamusului, asociată cu un nivel normal al androgenilor în timpul fazei funcționale a hipotalamusului, determină hipersexualitate la adult; *c)* supradozarea androgenică în perioada de vîrf a organizării centrilor copulatori produce hipogonadism la adult, asociat cu tendință la hipersexualitate; *d)* supradozarea androgenilor la adult determină un grad de hipersexualitate secundară. La bărbatul adult normal, spre deosebire de animale, tratamentul cu androgeni crește prea puțin sexualitatea.

Șobolanul castrat în prima zi de viață a prezentat comportament sexual feminin după administrare substitutivă de androgeni în perioada adultă. Această conduită homosexuală, condiționată neuro-endocrin, a putut fi prevenită prin administrarea unei singure injecții de propionat de testosteron în perioada perinatală de diferențiere a hipotalamusului, sau suprimată prin leziuni stereotaxice în regiunea hipotalamusului ventro-median la vîrsta adultă. La șobolanul castrat în prima zi, ca și la bărbații homosexuali, spre deosebire de bărbații normali heterosexuali, a putut fi indus un efect de *feedback* pozitiv, al estrogenilor. Injectarea intravenos de estrogeni a produs, inițial, la bărbații homo- și la cei heterosexuali, scăderea primară a nivelului LH plasmatic. La homosexuali această scădere a fost urmată de creșterea semnificativă a valorilor LH plasmatic, peste nivelul inițial, adică s-a observat un efect de *feedback* pozitiv al estrogenilor (36). Aceasta dovedește că, cel puțin în cazurile studiate, bărbații homosexuali posedă un creier cu diferențiere de tip feminin.

Castrarea șobolanilor masculi la diverse intervale a dus la următoarele concluzii: *a)* deficitul de androgeni în timpul fazei de organizare a hipotalamusului produce diferențierea mai mult sau mai puțin feminină a creierului și organizare insuficientă a centrului copulator masculin. Dacă nu se administrează un tratament substitutiv la vîrstă adultă, animalele sînt asexuate; *b)* în cazul nivelului normal de androgeni postpubertar, dar cu deficit de androgeni în perioada de diferențiere a hipotalamusului, șobolanii masculi sînt hipo-, bi- sau homosexuali, deoarece după pubertate androgenii acționează ca un stimulator sexual nespecific al centrilor copulatori masculini și feminini; *c)* deficitul de androgeni în timpul fazei funcționale postpubertare produce hiposexualitate (54). Sexualitatea animalului mascul este deci rezultatul a doi factori neuroendocrini strîns corelați, și anume al gradului de androgenitate în timpul perioadei de diferențiere a hipotalamusului și al nivelului androgenilor în timpul fazei funcționale a hipotalamusului.

Spre deosebire de hormonii androgeni, hormonii estrogeni nu au efect organizațional. Șobolanii castrați în prima zi și tratați cu estrogeni și progesteron au la vîrstă adultă un comportament sexual feminin. Acest efect nu se produce dacă șobolanii sînt castrați după zece zile de la naștere. Faptul că șobolanul castrat neonatal are acest tip de comportare sexuală a făcut pe unii autori să declare că prin castrarea neonatală se produce incapacitatea de diferențiere sexuală a sistemului nervos. Totuși, după administrare de testosteron animalul este capabil de montă, dar fără intromisiune și fără ejaculare. Estrogenii administrați în perioada de diferențiere a hipotalamusului blochează desfășurarea comportamentului sexual la ambele sexe. La femelă ei interferează cu comportamentul sexual feminin, crescînd caracterele comportamentale masculine, iar la mascul împiedică organizarea comportamentului sexual masculin. Hormonul masculin apare aşadar ca un factor dominant în acţiunea sa inductivă, în sensul că induce la ambele sexe dezvoltarea masculină a creierului şi a tractului genital. Este deci evident că absenţa hormonului masculin, mai curînd decît prezenţa hormonului feminin, este elementul principal care promovează la femelă organizarea tipului de comportament reproductiv. Întrucît la nivelul hipotalamusului este asigurat controlul funcţiei ciclice sau aciclice a hipofizei şi gonadelor, este probabil că hipotalamusul este locul central de acţiune a hormonului masculin. Aceasta nu înseamnă că hormonul nu poate acţiona şi la alte niveluri, supra- şi/sau infrahipotalamice. O dovadă în acest sens o constituie diferenţele de comportament dintre cele două sexe, de altă natură decît cele sexuale. Cu alte cuvinte, diferenţele de sex nu se limitează numai la sistemele cuprinse în controlul neuroendocrin al reproducerii, ci şi la alte aspecte ale funcţiei sistemului nervos central, care sînt diferit organizate în funcţie de prezenţa sau absenţa hormonilor androgeni. Studii de psihofiziologie animală cu privire la conduita motorie şi emoţională, precum şi la agresivitatea şobolanilor de ambele sexe, au indicat că masculul prezintă un tip de comportament aciclic, mai multă agresivitate, spre deosebire de femelă, a cărei conduită motorie este strict corelată cu ciclul estral (55).

Dacă în perioada de imaturitate hormonii androgeni au rol organizaţional, în perioada adultă ei au rol activator. Hormonii androgeni constituie unul dintre elementele de bază ale comportamentului sexual, avînd rol stimulator sau excitator asupra unor zone localizate din creier sau — poate — reducînd activitatea inhibitoare a mecanismelor cerebrale. La primate rolul lor în activarea comportamentului sexual nu este încă bine precizat. Se consideră că, pe măsura înaintării pe scara animală, scade şi dependenţa activării comportamentului sexual de către hormonii steroizi, aspect care culminează la om. Totuşi, pentru menţinerea sexualităţii este nevoie de o anumită cantitate de androgeni. Hormonii androgeni sînt necesari în timpul maturizării sexuale; ei produc motivaţia sau pulsiunea sexuală şi asigură desfăşurarea în condiţii normale a activităţii copulatorii. Repercusiunile impregnării hormonale a structurilor nervoase asupra personalităţii nu se limitează numai la sfera sexuală. La animale, ca şi la om, agresivitatea, combatitivatea, spiritul de dominaţie, de iniţiativă, sînt rezultate ale stimulării androgenice. Pe de altă parte sînt binecunoscute în clinică modificările personalităţii la hipogonadici; timiditatea, apatia, greutatea în ideaţie, labilitatea psihică, lipsa de combativitate ş.a., manifestări care diminuează sau dispar după tratament substitutiv.

S-a susţinut că şi alţi factori hormonali, în afara steroizilor testiculari, sînt capabili să controleze activitatea sexuală la mascul. Astfel, implantul de estradiol (40 μg), introdus în eminenţa mediană a iepurelui mascul, a scăzut marcat activitatea sexuală a acestuia pe o perioadă de 24 de ore. Acelaşi efect l-a avut şi tratamentul cu 0,5 mg estradiol administrat timp de patru-cinci zile, care a produs deprimarea activităţii sexuale. Implantul de androgeni sau de progesteron în regiunea tuberală nu a avut efect asupra comportamentului sexual al animalului, ceea ce ar indica, în cazul administrării estrogenilor, eliberarea consecutivă de către hipofiză a unui factor răspunzător de suprimarea activităţii copulatorii. Întrucît injectarea intravenos de prolactină a produs deprimarea evidentă a activităţii copulatorii şi întrucît s-a semnalat creşterea eliberării de prolactină după implant de estrogeni intrahipofizar, s-a considerat că efectul negativ asupra sexualităţii ar putea fi mediat de creşterea nivelului prolactinei (39). În afara prolactinei, s-a constatat că şi ACTH are efect inhibitor asupra activităţii copulatorii, injectarea intravenos de ACTH producînd, la iepurele mascul, scăderea dramatică a activităţii copulatorii, pe o perioadă de 24 de ore. Dacă animalul este pretratat cu testosteron, efectul ACTH este în parte înlăturat.

Modul de acţiune al hormonilor masculini la nivelul creierului, natura modificărilor produse şi locul lor de acţiune sînt încă insuficient cunoscute. De la demonstrarea modificărilor metabolice ale testosteronului, şi anume a reducerii sale în metabolitul activ DHT şi a aromatizării sale în estrogeni la nivelul ţesuturilor-ţintă, incluzînd şi sistemul nervos central, s-a acordat un interes deosebit rolului posibil al testosteronului şi metaboliţilor săi în medierea comportării sexuale. S-a arătat că DHT menţine integritatea tractului reproductiv la şobolanul castrat, dar nu poate menţine comportamentul sexual. După administrarea simultană şi a unei cantităţi mici de estradiol se menţin monta şi răspunsul ejaculator. Întrucît DHT nu poate fi aromatizat, s-a presupus că testosteronul poate menţine troficitatea tractului reproductiv prin intermediul DHT şi comportarea reproductivă, prin aromatizarea sa în estradiol la nivelul sistemului nervos central. La maimuţe şi la unele specii de şoarece, DHT este totuşi capabil să menţină comportamentul sexual. La hamster, după castrare, DHT poate menţine agresivitatea şi în mai mică măsură comportamentul sexual. Studii recente au investigat, prin metoda autoradiografică, locurile-ţintă din creier specifice pentru androgeni (135). După injectarea la şobolan de DHT radioactiv s-a găsit concentrarea nucleară a substanţei radioactive, cu variaţii de intensitate, în neuronii hipotalamici şi extrahipotalamici. S-au găsit astfel acumulări de celule care concentrează androgenii în nucleul septal lateral, nucleul interstiţial al striei terminale, nucleul preoptic median, nucleul paraventricular, nucleul ventro-median, nucleul arcuat hipotalamic, nucleul premamilar ventral, cît şi în regiunea hipocampului şi a amigdalei. Alţi autori, studiind la şobolanul mascul metabolismul androgenilor şi estrogenilor în cortexul cerebral, au demonstrat interconversiunea testosteron-androstendion la acest nivel, precum şi formarea metaboliţilor 5α reduşi. Rezultatele indică prezenţa în cortexul şobolanului a activităţii enzimatice capabile să metabolizeze estrogenii şi androgenii.

Influenţe endocrine extragonadice asupra aparatului reproductiv al bărbatului

Ca şi la femeie, la bărbat funcţia de reproducere este supusă şi influenţelor exercitate de alte glande endocrine, în afara hipofizei gonadotrope. În special tiroida, suprarenalele şi neurohipofiza acţionează direct sau prin intermediul hormonilor anterohipofizari — tireotrop şi corticotrop — modulînd activitatea secretorie şi excretorie testiculară. Rolul acestor hormoni devine mai evident în afecţiunile suprarenalelor, tiroidei şi, într-o mai mică măsură, ale hipofizei posterioare (neurohipofiza), care se însoţesc de regulă de disfuncţii mai mult sau mai puţin severe ale gonadelor masculine.

Existența corelațiilor dintre suprarenale și gonade este unanim admisă. Originea embrionară comună a celor două glande, identitatea căilor metabolice cuprinse în producția de androgeni activi, coexistența în patologia endocrină a dereglărilor funcțiilor suprarenalei și a disfuncțiilor testiculare sînt dovezi grăitoare în acest sens. Controversele din literatură privitoare la interacțiunea suprarenală-testicul se datoresc în bună parte condițiilor experimentale diferite și dozelor variate de hormoni utilizați.

Steroizii sexuali cu 19 C — androgenii — ca și cei cu 18 C — estrogenii — sînt sintetizați și metabolizați nu numai în testiculul matur, ci și în zona reticulată a suprarenalei. În condiții normale, androgenii de proveniență suprarenaliană, spre deosebire de androgenii testiculari, nu au importanță biologică în ceea ce privește reglarea secreției de gonadotropi hipofizari. În schimb, calitatea și cantitatea hormonilor sexuali suprarenalieni sau testiculari controlează sexualizarea somatică și psihică a individului, suprarenalele participînd, împreună cu gonadele, la apariția pubertății. În această perioadă suprarenalele cresc în volum și secretă cantități însemnate de hormoni androgeni. Creșterea părului pubian și a celui axilar sînt rezultatul acțiunii hormonilor androgeni suprarenalieni, dovadă prezența acestei pilozități în absența gonadelor și lipsa dezvoltării părului în insuficiențele suprarenaliene. Cercetări de dată recentă (141), utilizînd dozări hormonale radioimunologice, au demonstrat că maturarea cortexului suprarenalian la copii începe la vîrsta de 7—8 ani, deci înainte de maturarea gonadelor. Studii longitudinale efectuate la băieții între 8—11 ani și 11—14 ani au arătat creșterea progresivă a valorilor DHEA plasmatic, de la o medie de 34 ng/100 ml la 5 ani, la o medie de 336 ng/100 ml la 14 ani, iar a DHEAS, de la o medie de 60 ng/ml la 5 ani, la 860 ng/ml la 14 ani. Valorile au fost semnificativ scăzute la copii cu boala Addison.

Rolul gonadelor masculine și efectele testosteronului asupra funcțiilor suprarenaliene nu sînt bine precizate. Majoritatea studiilor efectuate pe șobolani au arătat că, în prezența ACTH endogen, dozele mari de testosteron pot provoca metaplazia grasă a suprarenalei.

Dozele mici stimulează capacitatea secretorie a suprarenalei și cresc *in vitro* steroidogeneza suprarenaliană. Gonadectomia la șobolanul mascul produce creșterea greutății hipofizei și a conținutului acesteia în ACTH, precum și creșterea greutății suprarenalelor. În schimb, administrarea de testosteron deprimă secreția de ACTH, dar crește răspunsul suprarenalelor la ACTH.

Acțiunea hormonilor gonadotropi asupra funcțiilor suprarenale a făcut obiectul a numeroase studii. S-a constatat că la rozătoare gonadotropii stimulează creșterea glandei suprarenale și producția de androgeni suprarenalieni. La animalele castrate s-a semnalat creșterea valorilor 17-CS după stimulare cu hormoni gonadotropi (162), iar la șobolanul hipofizectomizat, administrarea de hormoni gonadotropi, chiar dacă nu stimulează secreția de androgeni suprarenalieni, determină aspecte morfologice de activare ale mitocondriilor celulelor din zonele fasciculată și reticulată. La șobolanul hipofizectomizat și castrat, administrarea de LH determină creșterea volumului nucleilor celulelor tuturor straturilor suprarenalei, efect care nu este produs de FSH. Este de presupus, în consecință, că la animalul hipofizectomizat, pentru stimularea producției de androgeni suprarenalieni este necesară acțiunea combinată a ACTH și LH și că LH acționează direct asupra cortexului suprarenalian (22).

Suprarenalectomia experimentală produce la şobolanul mascul scăderea greutăţii prostatei şi a conţinutului acesteia în acid citric (107). Dintre organele accesorii, suprarenala pare să stimuleze îndeosebi funcţia prostatei, influenţînd într-o mai mică măsură creşterea şi greutatea veziculelor seminale. Hormonii suprarenalelor exercită un rol dublu asupra prostatei, în sensul că stimulează activitatea secretorie a glandei şi controlează totodată fixarea androgenilor la nivel tisular, contribuind astfel la menţinerea echilibrului între diferenţiere şi creştere.

Acţiunea cortizonului asupra funcţiilor testiculare nu este încă pe deplin elucidată. Se pare că efectele cortizonului diferă în funcţie de specie, sex, vîrsta animalului, doza şi timpul de administrare a hormonului. La şobolanul imatur s-a relatat, de pildă, inhibiţia spermatogenezei după cortizon, pe cînd la şobolanul adult cortizonul produce doar o uşoară depresiune germinală sau este lipsit de efect. Dozele mari, administrate timp îndelungat, inhibează funcţiile testiculare la animalul de experienţă, iar dozele mici au efect permisiv, stimulînd spermatogeneza. S-a dovedit experimental creşterea eficienţei testosteronului de către corticosteroizi. La animalul hipofizectomizat, cortizonul administrat în doze mici creşte receptivitatea prostatei ventrale la testosteron. La nivelul ţesuturilor receptoare are loc o competiţie între cei doi hormoni, ceea ce duce în final la creşterea concentraţiei de androgeni liberi, nelegaţi de proteine, testosteronul fiind astfel pus la dispoziţia organelor periferice. La bărbatul adult, dozele mici de prednison (10 mg pe zi) nu modifică parametrii morfologici ai spermei, dozele de 30 mg pe zi pot produce, cu timpul, oligospermie cu caracter reversibil, iar dozele mari şi prelungite pot exercita acţiune inhibitoare nespecifică pe gonade, ca orice hormon administrat în cantităţi nefiziologice (93). Se pare că corticosteroizii acţionează asupra epiteliului germinal, scăzînd populaţia celulară din tubi, blocînd spermatogeneza şi provocînd descuamarea celulelor epiteliului germinal. Acţiunea lor se exercită asupra fazei iniţiale de proliferare germinală şi asupra fazei finale de diferenţiere a celulelor epiteliului germinal. Ca şi hormonii tiroidieni, corticosteroizii administraţi în cantităţi mari determină scăderea raportului androsteron/etiocolanolon. Cortizonoterapia masivă aplicată în carcinomul de prostată opreşte mitozele şi determină involuţia epiteliului germinal. Cortizonoterapia are şi rolul de prevenire a unor dereglări testiculare, de pildă administrarea cortizonului poate preveni atrofia testiculară şi a veziculelor seminale indusă de rezerpină, drog cu efect inhibitor asupra secreţiei gonadotrope (19).

Cercetări de dată recentă au adus contribuţii importante referitoare la modul de acţiune al ACTH şi cortizonului asupra gonadelor masculine. S-a observat că ACTH, administrat timp de mai multe zile sau într-o singură doză injectată în cursul nopţii, este capabil să suprime creşterea nocturnă a testosteronului plasmatic la adultul normal (32). Rezultate similare au fost obţinute prin înlocuirea ACTH cu cortizol sau dexametazonă (33). Scăderea nivelului testosteronului seric nu a putut fi atribuită scăderii nivelului LH, care s-a menţinut în limite normale şi, de aceea, s-a presupus că acţiunea ACTH asupra testiculului se exercită prin intermediul cortizonului şi că glucocorticoizii ar acţiona direct asupra steroidogenezei testiculare. Studii ulterioare pe şobolani puberi au demonstrat că dexametazona antrenează scăderea nivelului testosteronului plasmatic şi blochează creşterea testosteronului indusă de gonadotropina corionică, fapt care pledează în favoarea acţiunii directe a dexametazonei la nivel testicular, corticosteroidul influenţînd multiplicarea celulară (40). Rezultate similare au fost obţinute şi *in vitro* pe fragmente de testicul, încorporarea timidinei tritiate în ADN testicular crescînd sub influenţa gonadotropinei corionice şi scăzînd sub dexametazonă. Deosebit de importantă este demonstrarea existenţei în testicul a unui receptor specific cu mare afinitate pentru glucocorticoizi — respectiv pentru dexametazonă — care permite transportul hormonului la nucleu. Se pare că receptorul este situat cu predilecţie în celulele Leydig.

Relaţiile între hormonul corticotrop şi hormonii gonadotropi sînt puţin studiate. ACTH exogen creşte producţia de testosteron şi de epitestosteron din suprarenală (la castraţi) şi creşte secreţia de estriol. În cazurile cu ACTH crescut, excesul de hormon corticotrop pare să deprime direct secreţia hipofizară de LH şi FSH. Prin intermediul hormonilor suprarenalieni, ACTH poate influenţa de asemenea dezvoltarea glandelor sexuale accesorii.

Excesul de hormoni androgeni suprarenalieni la bărbat este determinat de hiperplazia congenitală sau dobîndită a suprarenalei, iar manifestările diferă în funcţie de momentul instalării afecţiunii. Hiperplazia suprarenală apărută în timpul vieţii intrauterine se datorează deficitului enzimatic total sau parţial al enzimelor care participă la formarea cortizolului: 3β-HSDH, 21-hidroxilaza, 11β-hidroxilaza. Întreruperea căilor metabolice normale determină deficitul de sinteză a cortizolului, acumularea de metaboliţi intermediari anormali (valori crescute ale pregnandiolului şi pregnantriolului) şi devierea conversiunii precursorilor cortizolului spre hormoni androgeni, care sînt secretaţi în exces. La băieţii cu sindrom adrenogenital s-au găsit valori foarte mari ale testosteronului plasmatic şi urinar, fără a fi atinse însă valorile din pubertatea precoce (16).

Excesul de hormoni androgeni suprarenalieni determină la băiat sexualizare precoce: dezvoltarea falusului, apariţia pilozităţii sexuale şi a erecţiilor, dezvoltarea musculaturii (efect anabolic al androgenilor), constituind tabloul clinic al pseudopubertăţii precoce, denumit şi sindrom adrenogenital. Spre deosebire de pubertatea precoce, care se însoţeşte de maturarea testiculelor, în acest sindrom creşterea şi maturarea testiculelor sînt inhibate în urma suprimării cronice a secreţiei de gonadotropine hipofizare de către excesul de steroizi anormali. Tratamentul cortizonic aplicat la pubertate inhibează ACTH, suprimînd hiperproducţia de androgeni suprarenalieni. În consecinţă se produce eliberarea secreţiei de hormoni gonadotropi hipofizari, care, la rîndul lor, stimulează şi maturizează tubii seminiferi şi celulele Leydig. Hiperplazia suprarenală instalată la vîrsta adultă este greu de recunoscut la bărbat, fapt pentru care afecţiunea rămîne adesea nediagnosticată, spre deosebire de femeie, la care hiperplazia suprarenaliană se traduce prin semne evidente de virilizare. Manifestările principale în hiperplazia suprarenaliană la adult cuprind tulburări în sfera genitală: infertilitate, impotenţă şi, inconstant, testicule subnormale sau ginecomastie. Valorile gonadotropilor sînt scăzute, în schimb există creşteri semnificative şi substanţiale ale nivelului ACTH, testosteronului plasmatic şi urinar, DHEA, 17-CS şi 17-OHCS.

Spre deosebire de hiperplazia suprarenaliană cu exces de androgeni, în sindromul Cushing predomină excesul de cortizol, cu efect antianabolic. Incidenţa tulburărilor sexuale şi cea a infertilităţii sînt crescute în formele severe ale bolii, manifestări la care se asociază alterări morfologice de tip degenerativ ale structurilor tubilor seminiferi şi ale ţesutului interstiţial (103). Determinări hormonale de dată recentă (90) au semnalat, la bărbaţii cu sindrom Cushing, valori net scăzute ale testosteronului (0,84—4,04 ng/ml) şi ale LH seric (1,5—2,6 mUI/ml).

Corectarea terapeutică a hipercortizolemiei este urmată de creşterea însemnată a valorilor testosteronului şi de creşterea simultană a LH seric. Aceste date indică cu claritate deficitul axei LH-celulă Leydig în sindromul Cushing, demonstrînd totodată efectele favorabile ale suprimării hipercortizolemiei asupra funcţiei gonadice la bărbat.

În insuficienţa suprarenaliană primară din boala Addison, alterarea zonelor glomerulată şi fasciculată antrenează deficit de aldosteron, cortizol şi corticosteron. Diagnosticul hormonal se bazează pe valorile scăzute ale 17-CS urinari şi ale 17-OHCS. Valorile testosteronului plasmatic şi urinar sînt moderat scăzute (104), libidoul şi potenţa sînt afectate, iar oligospermia este frecvent întîlnită. Tratamentul cu cortizon corectează în parte aceste tulburări, demonstrînd că insuficienţa suprarenaliană primară poate determina scăderea activităţii testiculare. Un argument în plus, în favoarea existenţei corelaţiei suprarenală-testicul, îl constituie faptul că după suprarenalectomie spermatogeneza se menţine în limite normale, dacă se instituie un tratament substitutiv cu cortizon.

Hiperfuncţia estrogenică de origine suprarenaliană la bărbat este o afecţiune foarte rară, care se manifestă clinic prin apariţia semnelor de feminizare: dispoziţie feminină a părului şi adipozităţii, ginecomastie, la care se adaugă involuţia testiculelor, impotenţă şi sterilitate. Sindromul poate fi provocat de tumori benigne, dar de cele mai multe ori este consecinţa unor tumori maligne (adenocarcinoame suprarenaliene). Suprarenala anormală secretă produşi estrogeni, nivelul estrogenilor urinari atingînd cifra de 200—300 μg în 24 de ore. Determinările hormonale indică de asemenea creşteri ale valorilor 17-CS şi ale 17-OHCS, precum şi scăderi ale valorilor FSH hipofizar, datorite efectului inhibitor al excesului de hormoni estrogeni.

Tiroida

Acţiunea hormonilor tiroidieni asupra organelor de reproducere se realizează prin controlul permanent exercitat, atît prin intermediul adenohipofizei, cît şi prin influenţe directe asupra gonadelor (72). Există totuşi puţine studii cu privire la relaţiile dintre tiroidă şi testicul. Cele mai multe referinţe tratează disfuncţiile testiculare din insuficienţele tiroidiene severe (mixedem), în schimb activitatea gonadelor masculine în disfuncţiile tiroidiene moderate hipo- şi hiperfuncţionale a fost doar sporadic investigată, deşi dereglarea prelungită, chiar frustă, a funcţiei tiroidiene poate influenţa sexualitatea şi spermatogeneza. De o deosebită importanţă a fost demonstrarea rolului hormonilor tiroidieni în metabolismul intermediar al hormonilor steroizi (49). În mod obişnuit, producţia de metaboliţi finali ai hormonilor androgeni — androsteronul (A) şi etiocolanolonul (E) — este egală, raportul dintre cei doi produşi fiind unitar. Acest raport (A/E) poate fi modificat numai de nivelul hormonilor tiroidieni şi de dozele mari de corticosteroizi. În insuficienţa tiroidiană severă, raportul este mult scăzut în favoarea etiocolanolonului, produs inactiv biologic, deoarece în lipsa hormonilor tiroidieni scade producţia de hormoni androgeni, precum şi conversiunea DHEA în androsteron. În hipertiroidie şi după administrare de triiodotironină (T_3) se produce creşterea raportului A/E, fără ca să existe însă schimbări ale cantităţii totale a metaboliţilor. La mixedematoşi s-au semnalat valori mult scăzute ale fracţiunii A (15%) faţă de normal (44%), deoarece androgenii sînt metabolizaţi preferenţial în etiocolanolon, iar administrarea de T_3 readuce la normal valoarea raportului A/E, în timp ce în hipertiroidie se notează fenomenul invers, androsteronul apărînd într-o proporţie crescută (68%) faţă de normal.

Raportul nu se modifică însă dacă se administrează testosteron exogen. Creşterea raportului A/E nu înseamnă de fapt producţie anormală de steroizi, ci reflectă existenţa modificărilor în metabolizarea androgenilor. În studii anterioare s-a presupus că unul din rolurile periferice ale hormonilor tiroidieni este menţinerea în limite normale a sensibilităţii glandelor accesorii la hormonii androgeni. S-a dovedit ulterior că tiroxina (T_4) şi T_3 stimulează reducerea androstendionului în 5α-androstandion şi cea a testosteronului în metabolitul său 5α-redus — dihidrotestosteronul — produs foarte activ la nivelul organelor androgendependente (10). Experimental s-a demonstrat că tiroxina creşte activitatea 5α-reductazei în microsomii hepatici la şobolan, precum şi nivelul cofactorilor reducători ($NADPH_2$), necesari pentru 5α reducerea testosteronului (91).

O caracteristică a hipertiroidiei o constituie creşterea concentraţiei serice a testosteronului legat de proteine (TBG). Studii pe adulţi normali care au primit T_3 au demonstrat creşteri de opt-nouă ori ale TBG faţă de martori şi creşteri de două-trei ori ale nivelului testosteronului plasmatic (133). Sub influenţa tiroxinei s-a remarcat de asemenea conversiunea mai largă a testosteronului exogen în androstandion, comparativ cu individul normal.

Tiroxina intervine şi în metabolismul estrogenilor, administrarea de tiroxină crescînd activitatea 2α-hidroxilazei. Nivelul crescut al hormonului în cursul tirotoxicozelor este răspunzător de creşterea conversiunii estradiolului în 2-hidroxiestronă şi în metabolitul său, 2-metoxiestronă, precum şi de scăderea estriolului (49). La hipertiroidienii cu ginecomastie s-au găsit valori crescute ale estrogenilor plasmatici şi ale raportului E_2/E_1, aspect asemănător celui întîlnit la femeia la menopauză (91). Rezultatele menţionate aduc contribuţii la explicaţia patogeniei ginecomastiei în tirotoxicoză, creşterea nivelului estrogenilor plasmatici fiind asociată posibil cu o disfuncţie hepatică.

Acţiunea hormonilor tiroidieni este maximă înainte de pubertate. În insuficienţa tiroidiană cu debut precoce, sexualizarea şi maturizarea gonadelor sînt întîrziate, creşterea corporală este încetinită, ca şi dezvoltarea intelectului. Rezultatele tratamentului tiroidian sînt spectaculare prin rapiditatea normalizării proceselor.

Observaţiile clinice au fost confirmate de o serie de experimente, care au arătat că efectele hormonilor tiroidieni asupra gonadelor sînt cu atît mai pronunţate, cu cît acţiunea hormonală se exercită mai precoce. Îndepărtarea chirurgicală a tiroidei, sau radiotiroidectomia la şobolanul în vîrstă de 0—21 de zile, antrenează tulburări severe în creşterea corporală şi în maturarea sexuală. Atrofia gonadelor nu se produce însă, dacă tiroidectomia are loc după 21 de zile de la naştere, ceea ce demonstrează că, odată atins un anume stadiu de dezvoltare, maturarea sexuală şi reproducerea nu mai sînt dependente de prezenţa hormonilor tiroidieni şi nici de aceea a hormonului de creştere (83). Dealtfel se ştie că la şobolanul adult tiroidectomia nu modifică greutatea testiculară. Aceste rezultate explică de ce efectele carenţei de hormoni tiroidieni sînt mai puţin evidente la adult decît la copil. În clinică deficitul tiroidian sever se însoţeşte, între altele, de modificări hormonale şi histologice importante. Hipogonadismul şi sterilitatea sînt manifestări obişnuite în hipotiroidismul sever. Dacă mixedemul se instalează înainte de pubertate tabloul clinic este cel al hipogonadismului, iar dacă apare la vîrsta adultă se produce un hipogonadism involutiv (căderea părului, impotenţă, involuţia structurilor testiculare). Tabloul hormonal se caracterizează prin valori net scăzute ale hormonilor gonadotropi şi ale 17-CS urinari. Intensitatea proceselor patologice în deficitul tiroidian sever dovedeşte că lipsa hormonilor tiroidieni este mai dăunătoare pentru funcţia de reproducere decît excesul de hormoni tiroidieni.

Hormonii androgeni influenţează la rîndul lor funcţia tiroidei, dar modul lor de acţiune este insuficient cunoscut. Experimental, tratamentul cu propionat de testosteron la şobolan scade captarea ^{131}I de către tiroidă, precum şi nivelul T_4 legat de proteine. S-a mai constatat că la şobolan testosteronul are efect bifazic asupra conţinutului hipofizei în TSH şi anume dozele mici cresc conţinutul în hormon iar dozele mari scad concentraţia hipofizară de hormon tirotrop. Se presupune că testosteronul interferează cu acţiunea hormonilor tiroidieni asupra secreţiei de hormon tirotrop, acţionînd la nivelul mecanismelor hipotalamo-hipofizare, sau măreşte inactivarea hormonilor tiroidieni şi spaţiul lor de distribuţie.

Neurohipofiza

Cunoştinţele cu privire la rolul neurohipofizei în fiziologia reproducerii masculine sînt limitate. Se ştie puţin despre relaţiile nucleilor supraoptici şi paraventriculari — locul sintezei vasopresinei şi, respectiv, a ocitocinei — cu gonada masculină. S-a dovedit experimental că leziuni la acest nivel determină diabet insipid, fără a produce modificări testiculare.

Dintre neurohormonii retrohipofizari, acţiunea ocitocinei este cea mai bine cunoscută, deşi cercetările în acest domeniu sînt în număr mic şi rezultatele s-au conturat abia în ultimul deceniu. Majoritatea studiilor au urmărit efectele ocitocinei asupra caracteristicilor spermei şi a comportării sexuale la animalul mascul. Primele cercetări de acest gen au arătat că injectarea de extract de lob posterior de hipofiză produce la iepurele mascul creşterea volumului spermei şi a numărului total de spermatozoizi, precum şi creşterea dorinţei de copulaţie. Manifestările au fost atribuite activităţii ocitocice a preparatului (41), fapt confirmat şi de experimentul cu ocitocină sintetică, care a determinat creşterea numărului ejaculărilor şi a motivaţiei copulării. S-a observat şi un efect tardiv al hormonului, constînd în stimularea transportului celulelor germinale în ducturile genitale, ceea ce dovedeşte că mecanismele contractile cuprinse în transportul spermatozoizilor sînt, în parte, reglate de ocitocină. Dealtfel, studii pe epididimul izolat de animal au arătat că, în afara norepinefrinei şi prostaglandinelor, neurohormonii retrohipofizari majori — ocitocina şi vasopresina — contribuie la transportul spermatozoizilor prin modularea activităţii contractile a epididimului.

La şobolanul castrat, injectat cu ocitocină, s-a semnalat creşterea organelor sexuale accesorii, la şobolanul adult intact — uşoară creştere a greutăţii testiculelor, iar la şobolanul imatur — stimularea spermatogenezei şi creşterea diametrelor tubilor. În doze mari, ocitocina are acţiune stimulativă şi de durată asupra spermatogenezei (100), în sensul creşterii producţiei de spermatozoizi, fie influenţînd spermatocitele primare şi secundare (ultima fază a meiozei) prin creşterea activităţii mitotice, fie reducînd degenerarea celulelor germinale. Aceste observaţii constituie o dovadă indirectă a creşterii eliberării de gonadotropi hipofizari sub influenţa ocitocinei, dar şi probe directe de creştere a excreţiei de gonadotropi hipofizari, la femele, sub acţiunea ocitocinei.

Pornind de la constatarea experimentală a stimulării sistemelor neurohipofizare şi a creşterii ocitocinei serice în timpul coitului, sau după stimularea artificială a organelor genitale, unii autori au cercetat ocitocina serică — la femeie, în timpul suptului, şi la indivizi de ambele sexe, în cursul actului sexual (42). Ocitocina a fost prezentă în sîngele femeii în timpul suptului şi după orgasm, în schimb la bărbat nu s-a remarcat o activitate ocitocică în timpul coitului.

Efectele ocitocinei de stimulare a testiculului şi a funcţiei sexuale pot fi atribuite creşterii eliberării de gonadotropi hipofizari. Actul copulator stimulează eliberarea de hormoni gonadotropi şi de neurohormoni retrohipofizari, deşi *releasing* hormonii pentru gonadotropi sînt diferiţi structural de vasopresină şi ocitocină (101).

Rezultatele investigărilor indică aşadar că ocitocina poate fi un stimulator puternic al secreţiei gonadotrope la mascul şi că efectele de durată asupra spermatogenezei sînt mediate prin activarea hipofizei anterioare. S-a sugerat chiar că ocitocina ar putea fi aplicată în infertilităţile masculine cu nivel scăzut de gonadotropi, procedeu care ar putea produce creşterea gonadotropilor endogeni (100). Cercetări clinice, privind fertilitatea şi sexualitatea bărbaţilor cu diabet insipid prin leziuni neurohipofizare, nu sînt concludente, manifestările în sfera sexuală fiind destul de variate (de la azospermie la spermatogeneză normală şi, inconstant, insuficienţă sexuală) (103).

Determinări recente de PRL serică la bărbaţi cu diabet insipid idiopatic au semnalat valori semnificativ crescute ale hormonului în raport cu individul normal (25).

De dată recentă sînt studiile referitoare la acţiunea argininvasotocinei (AVT), principiu neurohipofizar cu structură octapeptidică — identificat şi în glanda pineală la mamifere — asupra aparatului genital masculin (155). Tratarea şoarecelui mascul imatur cu AVT împiedică creşterea testiculului şi a organelor accesorii, în comparaţie cu animalele martore. Preparatul pare să inhibeze specific creşterea normală a organelor de reproducere. În schimb, administrarea la şoarecele imatur a altor două polipeptide — ocitocina şi argininvasopresina — nu blochează creşterea organelor de reproducere, dovedind că AVT ar exercita acţiunea inhibitorie asupra creşterii organelor genitale numai dacă este administrat în perioada de imaturitate, cînd creşterea organelor este rapidă.

Bibliografie selectivă

1. AGATA d'R., GULIZIA S., ANDÓ S., POLOSA P. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *79*, 1, 1.

2. BAIRD I. — *Endrocrinology*, 1973, *57*, 285.

3. BARTKE A. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1973, suppl. 177, 348.

4. BEACH F. A. — În vol.: „The physiology of emotions" (sub. red. Simon A., Herbert G. C., Strauss R.), cap. VI, Ed. Charles C. Thomas, Springfield, 1961.

5. BEACH F. A. — *Physiol. Rev.*, 1967, *47*, 2, 289.

6. BEACH F. A., WESTBROOK W. H. — *Endocrinology*, 1968, *83* 395.

7. BECKER K. L., COTTRELLI J., MOORE C. F. — *J. clin. Endocr.*, 1968, *28*, 5, 809.

8. BEN-JONATHAN N., MICA L. R. S., PORTER J. — *Endocrinology*, 1973, *93*, 497.

9. BENNHOLD-THOMSEN C. — *Klin. Wschr.*, 1938, *17*, 865.

10. BERCOVICI J., MAUVAIS-JARVIS P. — *J. clin. Endocr. Metab.*, 1972, *35*, 5.

11. BERMANT G., GLICKMAN S. E. — *J. comp. Physiol. Psychol.*, 1968, *65*, 118.

12. BOWERS C. Y., CURRIE B. L. — *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1973, *58*, 8, 14.

13. BOYNS A. R. — În vol.: „Human prolactin" (sub red. Pasteels J. J., Roby C.), Excerpta Medica, Amsterdam, 1973, 263.

14. BROOKS C. M. — *Amer. J. Physiol.*, 1937, *120*, 544.

15. CALLOW N. H., CALLOW R. K., EMMENS C. W. — *Biochem. J.*, 1938 *32*, 1 312.

16. CARMACHO A. M., MIGEON C.I. — *J. clin. Endocr. Metab.*, 1966, *26*, 893.

17. CARSTENSEN H., AMÉR B., AMÉR I. — *J. Steroid. Biochem.*, 1973, *4*, 45.

18. CASTILLO E. B. del, TRABUCCO A., BALZE' A. de la — *J. clin. Endocr.*, 1947, *7*, 493.

19. CHATTERJEE A. — *Endocrinology*, 1965, *77*, 395.

20. CHRISTIANSEN P., NIELSEN J. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1973, *74*, 625.

21. CHRISTIANSEN P. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, 1, 192.

22. CHUNG K. von., ALLISON J. E., STANLEY A. J. — *Fertil. and Steril.*, 1973, *24*, 9, 677.

23. CLARK A. F., BERNICO S. M., der LORY, BIRD CH. E. — *Fertil. and Steril.*, 1975, *26*, 10, 1 001.

24. CLERMONT Y. — *Amer. J. Anat.*, 1963, *112*, 35.

25. COCULESCU M., OPRESCU M. — În vol.: „Vth Int. Congr. Endocr.“, Hamburg, 18—24.VII.1976, p.9.

26. COMHAIRE F., VERMEULAN A. — *Fertil. and Steril.*, 1974, *25*, 1, 89.

27. COOPER T. G., WAITES G. M. F.—*J. Endocr.*, 1975, *65*, 195.

28. DAMIAN ELENA — *Rev. Roum. Méd.-Endocr.*, 1977, *15*, 1, 3.

29. DEBELJUK L. — *J. Endocr.*, 1975, *66*, 53.

30. DOERR P., PIRKE K. M. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, 3, 531.

31. DOERR P., PIRKE K. M. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1974, *75*, 617.

32. DOERR P., PIRKE K. M. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, suppl. 193, 55.

33. DOERR P., PIRKE K. M. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, suppl. 199, 228.

34. DORFMAN R. I., COOK J. W., HAMILTON J. B. — *J. biol. Chem.*, 1939, *130*, 295.

35. DORFMAN R. I. — Methods in investigative and diagnostic endocrinology, vol. III, North Holland Publ. Co., Amsterdam, 1975.

36. DÖRNER G. — Endocrinology of sex, Ed. J. Ambrosius Barth, Leipzig, 1974.

37. EIK-NES K. B. — Androgens of the testis, Marcel Dekker Inc., New York, 1970.

38. ENDRÖCZY E. — În vol.: „Symposium on reproduction“ (sub. red. Lissak K.), Akademiai Kiado, Budapesta, 1967, p. 39.

39. ENDRŐCZY E., KORANYI L., LISSAK K. — *Acta physiol. Acad. Sci. hung.*, 1964, *25*, 447.

40. EVAIN D., MORERA A. M., SASZ J. M. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1976, *37*, 101.

41. FANG V. S., REFETOFF S. S., ROSENFELD R. L. — *Endocrinology*, 1974, *95*, 991.

42. FOX C. A., KNAGGS G. S.—*J. Endocr.*, 1969, *45*, 145.

43. FOX C. A., ISMAIL A. A. A., LOVE N. — *J. Endocr.*, 1972, *52*, 51.

44. FRANCHIMONT P. — Secrétions normales et pathologiques de la somatotropine et des gonadotropines humaines, Masson et Cie, Paris, 1971.

45. FRANCHIMONT P. — *J. roy. Phys. Coll. (Lond.)*, 1972, *6*, 383.

46. FRANKEL R. J., JENJINS J. S. — *J. Endocr.*, 1975, *67*, 113.

47. FRANTZ A. G., KLINGHERG D. L.— *Science*, 1970, *170*, 745.

48. GABRILOVE J. L., SCHWARTZ A., CHUNG J. — *J. clin. Endocr.*, 1962, *7*, 688.

49. GALLAGER T. F. — În vol.: „Hormonal steroids“, Academic Press, New York, 1964, p. 103.

50. GEMZELL L., KJESSLER G. — *Lancet*, 1964, *I*, 644.

51. GHRAF R., HOFF H. G., LAX E. R., SCHRIEFENS H. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1973, *73*, 577.

52. GOLDSTEIN A. C. — În vol.: „Hormones, brain function and behaviour“ (sub red. Hoagland H.), Academic Press, New York, 1952.

53. GOMEZ E. C., HSIA S. L. — *Biochem. J.* 1968, *7*, 24.

54. GÖTZ F., VEDDER I. În DÖRNER G. — Endocrinology of sex, Ed. J. Ambrosius Barth, Leipzig, 1974, p. 75.

55. GRAY J. A., LEVINE S. — *Anim. Behav.*, 1965, *13*, 33.

56. GREEP R. O., DYKE H. B. van — *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1941, *46*, 644.

57. GUILLEMIN R., VALE W. — În vol.: „Hypophysiotropic hormones of the hypothalamus“ (sub red. Meites I.), Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1970.

58. HAFIEZ A. A., BARTKE A., LLOYD C. W. — *J. Endocr.*, 1972, *53*, 223.

59. HARRIS G. W., JACOB D. — *Proc. roy. Soc. B*, 1952, *139*, 263.

101. MELIN P. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1971, *66*, 3, 529.

102. MILCU ŞT. M. — Endocrinologie clinică, Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1967.

103. MILCU ŞT. M., MĂICĂNESCU-GEORGESCU M. — Andrologie clinică, Ed. Acad. R.S.R., Bucuresti, 1970, p. 347.

104. MILCU ŞT. M., STOICA T. — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1966, *17*, 155.

105. MILCU ŞT. M., MĂICĂNESCU M. — *Viaţa med.*, 1960, *11*, 801.

106. MINGUELL J., VALADARES L. — *J. Steroid. Biochem.*, 1974, *5*, 649.

107. MOBBS B.G., JOHNSON F.E. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1973, suppl. 177, 69.

108. MORSIER G. — *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 1954, *309*, 1 954.

109. MORTIMER C.H., MCNEILLY A.S., FISHER R.A. — *Brit. med. J.*, 1974, 5 945, 4, 617.

110. MOYLE W.R., JUNGAS R.L., GREEP R.O. — *Biochem. J.*, 1973, *134*, 415.

111. MÜLLER D., ORTHNER H. — În vol.: „Endocrinology of sex" (sub red. Dörner G.), Ed. J. Ambrosius Barth, Leipzig, 1974, p. 80.

112. NAFTOLIN F., RYAN K.J., PETRO Z. — *J. clin. Endocr. Metab.*, 1971, *33*, 368.

113. NAFTOLIN F., RYAN K.J., PETRO Z. — *Endocrinology*, 1972, *90*, 295.

114. NAFTOLIN F., JUDD H.L., YEN S.C. — *J. clin. Endocr. Metab.*, 1973, *36*, 2, 285.

115. NANKIN H.P., TROEN PH. — *J. clin. Endocr. Metab.*, 1972, *35*, 5, 705.

116. NEUMAN F., BERSWORD-WALLRABE R. von — *Verh. dtsch. Ges. Path.*, 1970, *76*, 1 176.

117. NIESCHLAG E., CÜPPERS H. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *78*, suppl. 193, 56.

118. PAZZAGLI M., BORRELLI D., FORTI G., SERIO M. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1974, *76*, 388.

119. PEETS E.A., HENSON M.F., NERI R. — *Endocrinology*, 1974, *94*, 532.

120. PELLETIER C., LABRIE R., PUVIANI R. — *Endocrinology*, 1974, *95*, 1, 314.

121. PHOENIX C.H., GOY R.W., YOUNG W.C. — În vol.: „Neuroendocrinology", vol. II, Academic Press, New York-London, 1967, p. 163.

122. PIRKE M. — *Acta endocrinol. (Kbh.)*, 1973, *74*, 1, 176.

123. PIRKE K.M., DOERR P. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, *79*, 337.

124. PIVA F., SCHIAFFINI O. — În vol.: „Endocrinology of sex" (sub red. Dörner G.), Ed. J. Ambrosius Bart, Leipzig, 1974, p. 276.

125. PIVA F., BORRELL J. — În vol.: „V^th Int. Congr. Endocr.", Hamburg, 18—24.VII.1976, p. 64.

126. PRADDY A., VILLEE C.A. — *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 1975, *63*, 4, 1 063.

127. PRASAD M.R. — În vol.: „Pharmacology and the future of man", Ed. S. Karger, Basel, 1973, p. 1, 208.

128. RAITH L., KARL H.J. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1973, *72*, suppl. 173, 137.

129. RAITI S., BLIZZARD R.M., PENNY R., MIGEON C.J. — În vol.: „Gonadotrophine and ovarian development" (sub red. Butt W.R.), Ed. E.S. Livingstone, Edinburgh-London, 1970, p. 185.

130. ROSEN S.W., WEINTRAUB B.D. — *J. clin. Endocrin.*, 1971, *32*, 410.

131. ROWE J., RACEY P.A., LINCOLN G.A. — *J. Endocr.*, 1975, *64*, 1, 17.

132. RUBIN R.T., KALES A., ADLER R. — *Science*, 1972, *175*, 196.

133. RUDER H., CORVAL P., MAHOUDEAU J.A. — *J. clin. Endocr. Metab.*, 1971, *33*, 3, 382.

134. SAITO S., OSHIMA I. — În vol.: „V^th Int. Congr. Endocr.", Hamburg, 18—24.VII.1976, p. 67.

135. SAR M., STUMPF W.E. — În vol.: „V^th Int. Congr. Endocr.", Hamburg, 18—24.VII.1976, p. 241.

136. SCHALLY A.V., ARIMURA A., BABA Y. — *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 1971, *43*, 393.

137. SERRA G.B., PATRONO G., GARCEA N. — *Acta Europ. Fertil.*, 1975, *6*, 4, 381.

138. SHAR C.J., CLEMENS J.A. — *Endocrinology*, 1974, *95*, 1 202.

139. SHETH A.R., MUGATWALA P.P., SHAH G.V., RAO S.S. — *Fertil and Steril.*, 1973, *26*, 9, 905.

140. SIERRALTA W., GONZALEZ M.C. — *J. Steroid. Biochem.*, 1974, *5*, 645.

141. SIZONENKO P.C., PAUNIER L., CARMIGNAC D. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, suppl. 199, 225.

142. SMITH K.D., TCHOLA-KIAN R.K. GHOWDURY M., STEINBERGER E. — *Fertil. and Steril.*, 1974, *25*, 11, 965.

143. SNYDER P., REITANDI J.F., UTIGER R.D. — *J. clin. Endocr. Metab.*, 1975, *41*, 5, 938.

144. SOULAIRAC A., SOULAIRAC M.L. — *Ann. Endocr. (Paris)*, 1956, *17*, 731.

145. SOULAIRAC A., SOULAIRAC M.L. — În vol.: „Congr. Int. Sexol. Méd." Paris, 1974.

146. STAHL F., DÖRNER G., KNAPPE G., SCHNORR D. — *Endokrinologie*, 1975, *66*, 2, 152.

147. STEELMAN S.L., PHLEY F.M. — *Endocrinology*, 1953, 53, 604.

148. STEINBERGER E., DUCKETT G.E. —*J. Reproduc. Fertil.*, 1967, suppl. 2, 75.

149. STIEVE H. — În vol.: „Handbuch Mikr. Anat. d. Menschen", vol. II, fasc. VII, Springer Verlag, Berlin, 1930, p. 185.

150. SUTTON J.R., COLEMAN M.J., CASEY J. — *Brit. med. J.*, 1973, *1*, 520.

151. SZYNIK N., BUNTNER B. — *Endocrinologie*, 1975, *64*, 3, 304.

152. TAYMOR M.L., THOMPSEN E., BERGER M.J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, *120*, 721.

153. TOLIS G., VLIET van — *Clin. Res.*, 1976, *24*, 279.

154. URRY R.L., FREH N.J.L. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1974, *76*, 2, 392.

155. VAUGHAN M.K. VAUGHAN G.M., KLEIN D.C. —, *Science*, 1974, *186*, 983.

156. VERMEULEN A., VERDONCK L., STRAETEN M. van der — *J. clin. Endocr.*, 1969, *35*, 561.

157. VERMEULEN A., STOICA T., VERDONCK L. — *J. clin. Endocr.*, 1971, *33*, 759.

158. WHITE W.F., HEDLUNG M.T., WEBER G.F. — *Endocrinology*, 1974, *94*, 1 422.

159. WILLIAMS R. — Textbook of endocrinology, W.B. Saunders, Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974.

160. YANAIHARA R., TROEN P. — *J. clin. Endocr. Metab.*, 1972, *34*, 783.

161. ZANISI M., MOTTA M., MARTINI L. — În vol.: „Endocrinology of sex" (sub red. Dörner G.), Ed. Ambrosius Barth, Leipzig, 1974, p. 283.

162. ZARATE A., KARCHMER S., GOMEZ E. — *Obstet. and Gynec.*, 1969, *34*, 498.

Sperma

Sperma este un produs complex la formarea căruia contribuie întregul tract reproductiv al bărbatului: testicule, epididime, canale deferente, vezicule seminale, prostata și glandele bulbo-uretrale. O importanță crescută a fost acordată de numeroși autori compoziției biochimice a spermei, deoarece oferă posibilitatea aprecierii stării funcționale a glandelor reproducerii la bărbat.

Lichidul spermatic este constituit din două părți distincte: plasma seminală, rezultată în special din secreția prostatei, contribuția secrețiilor testiculare, epididimare și ale canalelor deferente fiind neînsemnată, și elementele figurate (spermatozoizii sau celulele germinale provenite din testicul).

Plasma seminală

Plasma seminală prezintă anumite particularități de compoziție, în sensul prezenței unor substanțe chimice specifice și al unor constituenți existenți și în alte lichide și țesuturi din organism, dar care în spermă se află în cantități apreciabile.

Componența plasmei seminale este destul de complexă, avînd cantități importante de proteine, lipide și hidrați de carbon, precum și numeroase enzime, hormoni și alte substanțe.

Pentru o mai bună înțelegere a semnificației biologice a constituenților plasmei seminale reamintim că secreția și troficitatea glandelor sexuale accesorii sînt dependente de nivelul testosteronului endogen, fapt care condiționează calitatea spermei de secreția de androgeni testiculari.

Compușii azotați. Studii imunologice au indicat existența în spermă a unor compuși proteici specifici, proveniți din prostată și din veziculele seminale. Conținutul spermei proaspete în proteine precipitabile cu acid tricloracetic este de 3,80 g/100 ml. După ejaculare proteinele se degradează rapid în acizi aminați, datorită enzimelor proteolitice foarte active din plasma seminală. Principalii acizi aminaţi eliberaţi de proteine în sperma incubată, în ordine cantitativ descrescîndă, sînt: acidul glutamic, lizina, serina, histidina, acidul aspartic, leucina, izoleucina, glicina şi tirozina. În sperma normală, conţinutul mediu în aminoacizi este de 1,25 g/100 ml. Deşi există variaţii mari ale concentraţiilor acizilor aminaţi în cadrul normalului, la acelaşi individ s-au găsit valori constante. La rîndul lor, acizii aminaţi suferă modificări metabolice sub acţiunea a două grupuri enzimatice, transaminazele, de tipul transaminazei oxalacetice, şi deaminazele.

În afara proteinelor şi acizilor aminaţi merită atenţie şi aminele libere: colina, spermina şi spermidina, aceasta din urmă fiind prezentă în cantităţi mari (30—366 µg/ml). Creatina liberă se găseşte în concentraţii însemnate şi este un constituent caracteristic al spermei. Prezenţa sa este corelată cu aceea a concentraţiilor mari de creatinfosfokinază (CPK), enzimă a cărei activitate se menţine în petele de spermă timp de 6 luni, proprietate utilizată pentru identificarea petelor de spermă în medicina legală. Activitatea enzimei în plasma seminală este mult crescută faţă de valorile din sînge (0—40 U./ml), putînd ajunge la 14 000 U./ml.

Hidraţii de carbon se găsesc în spermă în stare liberă sau legaţi de proteine. Cea mai mare parte a hidraţilor de carbon liberi este constituită din fructoză, căreia îi revine rolul primordial în fiziologia spermatozoidului. Sursa principală a fructozei din spermă este epiteliul glandular al veziculelor seminale, la nivelul cărora, sub influenţa sistemelor enzimatice specifice (aldozreductaza, sorbitoldehidrogenaza etc.), glucoza sanguină este convertită în fructoză. Determinarea fructozei seminale a fost utilizată ca test al funcţiei androgenice testiculare, considerînd că activitatea secretorie a veziculelor seminale este sub controlul hormonilor testiculari; ulterior, valoarea acestui test a fost infirmată, întrucît nivelul crescut al fructozei nu coincide cu creşterea activităţii androgenice testiculare. La adultul normal valorile fructozei seminale oscilează între 100 şi 500 mg/100 ml (19). Valori crescute de fructoză au fost găsite în spermă la hipogonadici şi la cei cu diabet zaharat, iar valori scăzute au fost semnalate în afecţiuni prostatoveziculare şi la vîrstnici. Determinarea fructozei este indicată de asemenea în diagnosticul sterilităţilor de tip excretor, deoarece ocluzia canalelor ejaculatorii sau absenţa lor congenitală, însoţită de obicei şi de absenţa canalelor deferente, se traduce prin absenţa fructozei şi a spermatozoizilor din ejaculat. Fructoza reprezintă principala sursă de energie pentru motilitatea spermatozoizilor şi, întrucît concentraţia ei în lichidul spermatic este pozitiv corelată cu numărul şi motilitatea spermatozoizilor, este utilizată ca indicator al calităţii spermei.

În afara fructozei, alţi hidraţi de carbon liberi prezenţi în lichidul seminal sînt: sorbitolul, inozitolul, glucoza în cantităţi mici, riboza, fucoza ş.a. Dintre aceştia, inozitolul sau mioinozitolul se găseşte în sperma de om în concentraţii de 100 de ori mai mari decît în sînge, avînd variaţiile normale mari, cuprinse între 106— 1 966 µg/ml (15). Inozitolul se găseşte în concentraţiile cele mai mari în prima parte a ejaculatului, ceea ce atestă originea sa prostatică. Factor de creştere pentru microorganisme şi pentru celulele umane în culturi de ţesuturi, mioinozitolul este totodată o vitamină esenţială pentru anumite specii de mamifere. Rolul său în reproducere este atestat de faptul că la şobolan testiculul este locul major de sinteză a inozitolului din glucoză-6-fosfat. În lichidul spermatic, inozitolul este utilizat mai curînd ca un constituent al lipidelor care fac parte din membranele celulare, decît ca sursă de energie pentru spermatozoizi.

Hidraţii de carbon legaţi sînt reprezentaţi de zaharuri aminate, acidul sialic şi substanţele reactive la orcinol. Prezenţa acidului sialic în sperma de om este în atenţia cercetătorilor, deşi rolul său în fertilitate nu este bine cunoscut. Conţinutul spermei în acid sialic variază cu specia. În sperma de om, ca şi în sperma de taur, s-au găsit valori de acid sialic de 123,2 mg/100 ml (34) sau 117,5 mg/100 ml, faţă de 64,64 mg/100 ml în ser (9). La om, acidul sialic provine din secreţia veziculelor seminale şi se găseşte şi în spermatozoizi, înglobat în glicoproteine.

Lipidele plasmei seminale sînt constituite de fosfolipide, colesterol şi acizii graşi cunoscuţi sub denumirea de prostaglandine.

Colesterolul total se găseşte în concentraţii medii de 50 mg/100ml, din care 40% sub formă liberă, avînd foarte probabil originea în prostată. Deoarece s-au găsit valori crescute ale colesterolului în azospermiile obstructive sau excretorii şi scăzute în cele secretorii, s-a considerat că dozarea sa ar putea constitui un criteriu de diferenţiere a celor două tipuri de azospermii.

Prostaglandinele (PGL) deţin roluri importante în fertilitate, care au fost mult investigate în decursul ultimilor ani. Lipide active biologic, prostaglandinele sînt de fapt acizi graşi nesaturaţi cu 20 C, avînd proprietatea de a stimula musculatura netedă şi de a scădea tensiunea arterială. Miometrul femeii răspunde la cantităţi foarte mici de spermă sau de prostaglandine prin creşterea motilităţii uterine, în schimb dozele mari au efect puternic inhibitor şi relaxant asupra muşchiului neted. Însemnătatea biologică a prostaglandinelor în procesul de reproducere nu este bine definită, dar prezenţa lor în cantităţi mari în spermă şi sensibilitatea uterului la prostaglandine în momentul ovulaţiei pledează în favoarea rolului lor în fiziologia reproducerii umane. În sperma de om s-a semnalat prezenţa PGLE$_1$, PGLE$_2$ şi PGLE$_3$, cît şi a PGLF$_1\alpha$ şi PGLF $_2\alpha$, PGLE fiind cele mai importante cantitativ. Studii pe şoarece şi şobolan castrat au arătat că administrarea de prostaglandine induce scăderea greutăţii veziculelor seminale. La om administrarea de medicamente antiinflamatoare, inhibitoare ale prostaglandinosintezei (indometacină, aspirină), reduce nivelul PGLE şi PGLF din spermă. Recent au fost identificate în sperma de om 19-hidroxiprostaglandinele E$_1$ şi E$_2$ (19-OHPGLE), ca produse majore în spermele fertile (30). Rolul prostaglandinelor în plasma seminală este destul de controversat. Se presupune că, în afara funcţiei de promovare a transportului spermatozoizilor în tractul genital feminin, nivelul lor este legat şi de capacitatea fecundantă a spermei. Astfel, la bărbaţii fertili s-au găsit concentraţii PGLE de 52,6 μg/ml, iar la cei infertili — doar 22 μg/ml (3). Alţi autori au găsit, la normali, valori ale PGLE cuprinse între 12 şi 59 μg/ml şi ale PGLF între 9,2 şi 34,5 μg/ml (11). La 40% din bărbaţii cu infertilităţi inexplicabile s-au găsit valori net scăzute ale PGL. S-a încercat în astfel de cazuri tratarea infertilităţii cu citrat de cafeină sau cu ulei de grîu bogat în acid linoleic, precursor al acidului arahidonic şi s-a emis ipoteza că administrarea unor doze mari de aspirină la bărbat ar putea contribui la infertilitate (30).

Enzimele. Sperma coagulează rapid după ejaculare, iar lichefierea sa, catalizată enzimatic, are loc spontan în decurs de 20 min *in vitro* şi, probabil, în acelaşi interval de timp şi în vagin. Recent s-a reuşit purificarea unui factor de lichefiere (31), foarte probabil o enzimă proteolitică cu activitate de 100—200 de ori superioară aceleia a tripsinei. Concentrația acestui factor este mai mare în prima parte a ejaculatului, ceea ce denotă proveniența sa prostatică, pe cînd formarea cheagului este asociată cu partea a doua a ejaculatului, provenită principal din veziculele seminale. În cazuri anormale, sperma se prezintă ca un gel solid, nelichefiabil, fapt care împiedică motilitatea și progresiunea spermatozoizilor, fiind un factor cauzal al infertilității masculine, ceea ce permite concluzia că sterilitățile prin deficit de omogenizare au la bază deficitul de enzime proteolitice.

Glutamicoxaloacetattransferaza (GOT), prezentă în sperma de om, are o activitate de 85—640 U./ml (valori medii 438 U./ml), activitate de 10—20 de ori superioară celei sanguine (0—40 U./ml). Enzima provine din prostată, dar se găsește și în spermatozoizi, și are rolul de a cataliza conversiunea unor acizi aminați în acid oxaloacetic, care, la rîndul său, este transformat în acid citric. Activitatea enzimei scade în afecțiunile prostato-veziculare și în astenospermii, ceea ce dovedește rolul acidului citric în menținerea controlului motilității spermatozoizilor.

Alături de enzimele proteolitice, sperma de om conține și un număr important de alte enzime. Un rol important în metabolismul spermatozoizilor îl dețin enzimele oxidative și hidrolitice. Din primul grup fac parte: lacticdehidrogenaza (LDH), malic- și izocitricdehidrogenazele. LDH, enzimă cu rol important în metabolismul celular, este prezentă în țesuturile umane sub forma a cinci izoenzime, iar în testicul și în lichidul seminal a fost descoperită o enzimă adițională — LDHX. LDH nu asigură nici motilitatea și nici capacitatea fecundantă a spermatozoizilor. În sperma bărbatului fertil s-au găsit valori foarte mari, 1 600—18 000 U./l, cu o medie de 5 600 U./l, adică de 10 ori mai mult decît în sînge. În cancerul de prostată și în prostato-veziculite, activitatea LDH a fost găsită crescută.

Enzimele hidrolitice includ glucozidazele, maltazele, fosfataza acidă și o serie de alte enzime cuprinse în metabolismul acizilor nucleici, al nucleotidelor și nucleozidelor. La om, maltaza, enzimă de proveniență prostatică, este androgendependentă și are în spermă o activitate de șapte ori superioară aceleia serice. Enzima apare în spermă la pubertate, atinge o activitate maximă la adult și scade odată cu vîrsta. Fosfataza acidă, o fosfomonoesterază cu activitate optimă la pH 4,8—5,5, are în spermă o activitate care o depășește cu mult pe aceea a enzimei corespunzătoare din sînge și din alte țesuturi. Enzima provine din secreția prostatei și determinarea activității ei este utilizată ca un indice al funcției prostatei. Ca și în cazul maltazei, activitatea fosfatazei acide apare la pubertate, ajunge la valori maxime în perioada adultă și scade paralel cu înaintarea în vîrstă. Valorile normale diferă în funcție de tehnicile utilizate; astfel, exprimată în miligrame de 4-nitrofenol liberat din 4-nitrofenolfosfat de către 1 ml plasmă seminală, în decurs de o oră, la pH 4,9, activitatea sa este de 2 740, iar exprimată în unități King-Armstrong s-au relatat valori normale între 540 și 4 000. Activitatea fosfatazei acide scade în inflamațiile prostatei și crește mult în carcinomul de prostată. Capacitatea plasmei seminale de a fosforila nucleotidele se datorează acestei enzime.

Glucozofosfatizomeraza, altă enzimă prezentă în spermă, promovează convertirea glucoză-6-fosfatului în fructoză-6-fosfat. Împreună cu LDH, enzima este esențială pentru metabolizarea hidraților de carbon în acid lactic sau piruvic și se găsește de regulă în țesuturile care utilizează calea glicolitică. Altă enzimă din sperma de om este γ-glutamiltranspeptidaza

(GGTP); activitatea acestei enzime în spermă ajunge pînă la 13 000 U./l, comparativ cu activitatea serică, de 45 U./l. Activitatea crescută sanguină a acestei enzime sugerează existența unei afecțiuni a tractului genital masculin, deși valori enzimatice crescute pot fi prezente și în afecțiuni hepato-pancreatice și în cancerul de prostată cu metastaze osoase.

Hormonii. Prezența hormonilor în plasma seminală a fost de mai mult timp semnalată, dar progresele în acest domeniu nu au fost posibile decît odată cu introducerea procedeelor perfecționate de determinări hormonale. Astfel, determinările paralele de testosteron neconjugat în sîngele periferic și în plasma seminală (12) au arătat că la bărbații fertili valorile testosteronului în spermă au oscilat între 281 și 850 ng/100 ml, iar la bărbații infertili între 0,35 și 1,80 ng/ml. S-au găsit corelații negative între testosteronul plasmatic și volumul spermei, pe de o parte, și procentul de forme anormale, pe de altă parte, precum și corelații pozitive între testosteronul plasmatic și numărul spermatozoizilor.

Prolactina, al cărei rol în reproducerea umană a fost recent cercetat, grație posibilităților de determinare a PRL prin metoda radioimunobiologică, s-a dovedit a fi necesară la șobolanul mascul pentru creșterea și menținerea testiculelor și organelor sexuale accesorii. Dat fiind că sperma este compusă din secrețiile testiculare și ale organelor sexuale accesorii, a fost cercetată corelația PRL din spermă cu calitatea spermei. Nivelul PRL seminale, de patru-șapte ori mai mare, comparativ cu cel seric, a fost mai ridicat la fertili (165 ng/ejaculat), decît la cei cu oligospermie (120 ng/ejaculat) și decît la cei cu azospermie (85 ng). Se presupune că valorile crescute ale PRL seminale s-ar datora concentrării crescute a hormonului la nivelul organelor genitale, dovadă că la șobolan PRL marcată se leagă specific de veziculele seminale și de prostată (29).

Alte substanțe. Prezența acidului citric în sperma de om a fost demonstrată prima dată de Schersten (1929), producția sa fiind în exclusivitate de origine prostatică. Valorile acidului citric în sperma umană diferă după autori: 0-2 340 mg/100 ml (7), 96—143 mg/100 ml (20) sau 180-835mg/100 ml, cu o medie de 510 mg (4). Au fost emise mai multe ipoteze în legătură cu prezența acidului citric în sperma de om. Unii autori au presupus că prezența sa este necesară în procesul de coagulare-lichefiere, poate prin legarea sa de Ca^2, alți autori au sugerat că acidul citric ar avea un rol în stabilitatea mediului extracelular care răspunde de viabilitatea și funcția normală a spermatozoizilor, deși nu s-au putut stabili corelații între nivelul acidului citric și numărul sau motilitatea spermatozoizilor. Cercetări experimentale au arătat că producția și secreția de acid citric de către prostată sînt stimulate de testosteronul endogen. Din acest motiv s-a preconizat utilizarea în clinică a testului acidului citric, care ar fi mai fidel pentru reflectarea secreției endocrine a testiculului decît fructoza. Studiile efectuate pe om au dovedit existența unei relații strînse între testosteronul plasmatic și nivelul acidului citric din spermă (4). În consecință, testul acidului citric poate fi utilizat, cel puțin în cazurile cu nivel normal sau crescut de testosteron.

Carnitina a fost găsită în concentrații mari în epididimul mamiferelor, fiind sintetizată de celulele acestui organ (16). Carnitina deține un rol de seamă în transportul grupelor acyl în mitocondrii și, întrucît spermatozoizii utilizează lipidele ca sursă de energie în timpul maturizării lor în epididim, s-a sugerat intervenția carnitinei în procesul de maturizare a spermatozoizilor. Recent s-a preconizat dozarea concentraţiei carnitinei în spermă ca indicator al funcţiei epididimare; în sperma normală, substanţa este prezentă în cantităţi de peste 250 μg/ml, iar în deficitele funcţionale ale veziculelor seminale şi ale epididimului concentraţiile sînt scăzute. Glicerilfosforilcolina este sintetizată de asemenea cu precădere de celulele epiteliale ale epididimului, iar în sperma umană substanţa se găseşte în cantităţi mici, valorile medii normale fiind de 0,845 μmoli/ml (5). Dozarea sa oferă, ca şi aceea a carnitinei, posibilitatea măsurării stării funcţionale a epididimului în infertilităţile masculine.

Mineralele. Studiul electroliţilor din plasma seminală a fost întreprins de diverşi cercetători, în scopul găsirii unor relaţii între concentraţia unor electroliţi şi calitatea spermei. Lichidul spermatic conţine Na^+, Ca^{2+}, K^+, Mg^{2+} şi Zn^{2+}, în concentraţii variate în funcţie de tehnicile utilizate. Na^+ a fost găsit în concentraţii de 89—308 mg/ml; pentru Ca^{2+}, doza minimă raportată a fost de 18 mg/100 ml, iar cea maximă de 36 mg/100 ml; Mg^{2+}, care provine în cea mai mare parte din prostată, a fost găsit între 6,5 şi 14,4 mg/100 ml. Concentraţia spermei în Zn^{2+} este foarte mare în comparaţie cu a altor ţesuturi şi lichide; în sînge, concentraţia zincului variază între 75 şi 115 μg/100 ml, pe cînd în spermă s-au găsit concentraţii de 15—30 mg/100 ml, provenind în cea mai mare parte din prostată, dovadă fiind constatarea că secreţia separată a prostatei conţine cantitatea cea mai mare de Zn^{2+} (21). Nivelul său este scăzut, ca şi acel al fosfatazei acide, în prostatoveziculite. Nu este încă definită relaţia sa cu metabolismul şi motilitatea spermatozoizilor, dar s-au găsit valori crescute la cei cu potenţial fertil crescut. În ceea ce priveşte relaţiile Ca^{2+}, Na^+, Mg^{2+} şi K^+ cu fertilitatea, nu se poate face nici o afirmaţie, întrucît nu s-au găsit valori semnificativ diferite la cei cu spermă normală, faţă de cei cu spermă patologică, şi nici nu există dovezi că scăderea motilităţii (astenospermia) poate fi atribuită modificării concentraţiei electroliţilor din spermă.

Importanţa lichidului spermatic pentru capacitatea de fecundare a spermatozoidului nu este nici pînă în prezent elucidată. Una din opiniile larg răspîndite a fost aceea că spermatozoizii nu sînt nicicum influenţaţi de compoziţia lichidului spermatic, întrucît vin în contact cu acesta un timp foarte scurt. S-a constatat însă că spermatozoizii din epididim nu au decît o mişcare flagelară, iar mişcarea de progresiune, element important în fecundare, apare numai la contactul cu plasma seminală, aceasta asigurîndu-le atît motilitatea cît şi supravieţuirea.

Ejacularea fracţionată. Diferitele glande accesorii ale tractului genital al bărbatului îşi descarcă produsul în cursul ejaculării într-o anumită secvenţă. În majoritatea cazurilor, ejacularea este iniţiată de secreţiile glandelor uretrale şi bulbo-uretrale, apoi de secreţia prostatei, după care urmează o fracţiune bogată în spermatozoizi provenită din testicul şi epididim şi, în sfîrşit, o fracţiune terminală, cu origine în veziculele seminale. Diferitele fracţiuni pot fi obţinute separat prin metoda ejaculării fracţionate, care permite colectarea spermei în trei fracţiuni distincte. Trăsătura caracteristică a secreţiei prostatei, care constituie prima parte a ejaculatului, este prezenţa în concentraţii mari a fosfatazei acide şi acidului citric şi, de aceea, determinarea acestor compuşi serveşte drept criteriu de evaluare a stării funcţionale prostatice. Secreţia veziculei seminale, care constituie partea finală a ejaculatului, conţine catităţile cele mai mari de fructoză. În consecinţă, determinarea combinată a celor trei constituenţi —

fosfataza acidă, acidul citric şi fructoza — în plasma seminală face posibilă aprecierea contribuţiei diferitelor porţiuni ale tractului genital masculin la compoziţia spermei.

Spermatozoidul

Deşi spermatozoidul uman a fost descoperit cu 300 de ani în urmă de Leeuwenhoeck, rolul său în perpetuarea speciei a fost cunoscut abia cu 200 de ani mai tîrziu. Detaliile ultrastructurale ale spermatozoidului şi semnificaţia lor fiziologică, precum şi procesele metabolice răspunzătoare de motilitatea şi abilitatea fecundantă a acestuia, sînt achiziţii ale ultimilor decenii.

Spermatozoidul are o funcţie dublă şi anume *fecundantă* — declanşează diviziunea oului — şi *ontogenetică* — intervine cu aportul propriu genetic, influenţînd direct produsul de concepţie. Spermatozoidul este unica celulă din organism capabilă de mişcare, capacitatea sa de progresiune fiind o proprietate indispensabilă pentru îndeplinirea funcţiei de fecundare a ovulului.

Morfologia şi componenţa chimică. Spermatozoidul este constituit din două regiuni de structură şi funcţii diferite: capul şi flagelul. Acesta din urmă este alcătuit din mai multe segmente: — colul sau gîtul, piesa intermediară şi coada, care împreună constituie aparatul cinetic, datorită prezenţei elementelor fibrilare contractile care determină progresiunea spermatozoidului în tractul genital al femeii (Fig. 26).

Capul spermatozoidului la mamifere are o structură remarcabil de compactă, fiind compus din două organe — nucleul şi acrosomul. Pe baza măsurătorilor efectuate pe un număr mare de spermatozoizi de om s-a stabilit că distribuţia mărimii capului şi distribuţia mărimii nucleului sînt totdeauna logaritmice şi unimodale (33).

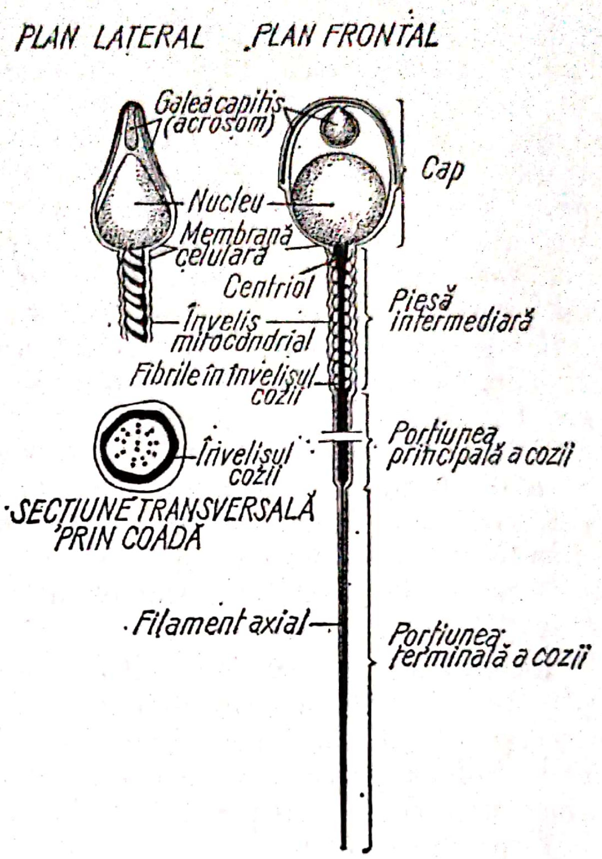


Fig. 26 — Spermatozoidul uman (reprodusă după W. F. Ganong).

Valoarea modală a lungimii capului este de 4,4 μ, a lungimii nucleului de 2,7 μ, a lăţimii maxime a capului de 3,2 μ şi a grosimii acestuia de 2 μ.

Nucleul, care formează masa principală a capului, ocupînd cele 2/3 posterioare ale acestuia, este înconjurat de o membrană dublă, căreia i se disting trei porţiuni şi anume: o porţiune anterioară, lipsită de pori, una postero-marginală, cu pori nucleari regulaţi, şi alta posterioară. Semnificaţia fiziologică a părţii postero-marginale nu este cunoscută, dar aspectul morfologic sugerează prezenţa unei interacţiuni nucleo-citoplasmatice. Nucleul spermatozoidului de om se deosebeşte de cel al mamiferelor prin faptul că cromatina nu este complet condensată, ci se prezintă sub forma unor granulaţii mari, interconectate prin structuri filamentoase (24). Sînt de asemenea caracteristice spermatozoidului de om vacuolele nucleare lipsite de membrană delimitantă, situate cu predilecție în partea anterioară a capului.

Componenta principală a cromatinei nucleare — acidul dezoxiribonucleic (ADN) — este substratul chimic al materialului ereditar. În cursul maturizării celulelor germinale, histonele sînt transformate în protamine sau albumine bogate în aminoacizi bazici, ca arginina, care constituie la om 25% din totalul proteic al nucleoproteinelor. Conținutul în ADN al nucleolului spermatozoidului de om a fost evaluat la $3,12 \times 10^{-12}$ g per spermatozoid (26) sau, după alți autori, $2,2 \times 10^{-12}$ g (22), semnalîndu-se totodată procentul constant al celor patru baze — adenină, timină, guanină și citozină. Conținutul nuclear în ADN este constant pentru fiecare specie. La bărbații subfertili sau infertili s-au notat valori semnificativ reduse ale ADN nuclear față de cele găsite la spermatozoizii bărbaților fertili.

Ca urmare a reducerii cromatinei nucleare în cursul spermatogenezei, jumătate din spermatozoizii ejaculați au în nucleu cromozomul X și vor genera feți de sex feminin, pe cînd cealaltă jumătate a spermatozoizilor conțin cromozomul sexual Y și vor genera feți masculini. S-au făcut în decursul anilor numeroase încercări pentru separarea celor două tipuri de spermatozoizi, utilizîndu-se diverse metode fizico-chimice (centrifugare diferențiată, electroforeză etc.). Recent s-a descoperit posibilitatea diferențierii celor două tipuri de spermatozoizi, datorită proprietății substanței quinacrin-muștar de a se lega specific de ADN-ul cromozomului Y, producînd în prezența acestuia un punct fluorescent, aspect care lipsește în cazul spermatozoizilor purtători de cromozom X. În prezent se utilizează în același scop dihidroclorura de quinacrin. Metoda fluorescenței de separare a celor două feluri de spermatozoizi prezintă avantajul posibilității detectării anomaliilor structurale ale ADN și proteinelor în zona cromozomului Y. Pe de altă parte, metoda poate fi valoroasă în diagnosticarea prenatală a sexului, prin identificarea cromozomului Y în culturile de celule din lichidul amniotic. S-a stabilit că la om 50% din spermatozoizii ejaculați au acest punct luminos (20) și că spermatozoizii cu cromozom Y, detectat prin metoda fluorescenței, conțin cu 2,7% mai puțin ADN decît spermatozoizii cu cromozom X.

Acrosomul este situat în partea anterioară a capului spermatozoidului, acoperind 2/3 sau 3/4 din partea anterioară a acestuia. La om, acrosomul, mai puțin evident decît la alte mamifere, apare devreme în timpul spermatogenezei, ca o formațiune a complexului Golgi, care se dezvoltă pe măsura maturizării spermatozoidului (8). Inițial, acrosomul se prezintă ca o vacuolă, care la spermatozoidul matur se extinde ca un înveliș pe laturile nucleului. Membranele care delimitează acrosomul sînt paralele între ele și paralele cu membranele nucleare, astfel încît, spre deosebire de mamifere, nu se formează un segment apical. Cu ajutorul microscopului electronic s-au putut distinge două subdiviziuni ale acrosomului, și anume un segment anterior și un segment posterior (ecuatorial), cu comportament diferit în timpul fecundării. Modificările ultrastructurale și citochimice suferite de acrosom în timpul transportului spermatozoidului în epididim și în tractul genital al femeii au fost studiate printr-o varietate de tehnici. Rolul acrosomului este dublu: protector al nucleului și purtător de enzime cu rol principal în procesul de fecundare a ovulului. Se știe că, după capacitație și expunere la mediul tubar, spermatozoizii suferă o reacție acrosomială ca răspuns la conținutul folicular, reacție în care este eliberată cea mai mare parte a conținutului acrosomial. Partea externă a segmentului anterior este aparent singurul component membranos al acrosomului cuprins în această reacție. Pe măsură însă ce spermatozoidul se apropie de *zona pellucida* și în timpul penetrării sale, este expusă membrana internă a acrosomului, ceea ce a făcut să se presupună că enzimele răspunzătoare de pătrunderea în *zona pellucida* sînt localizate aci (24). Se acceptă în prezent că dintre enzimele acrosomiale, hialuronidaza (enzimă mucolitică) este cuprinsă în penetrarea spermatozoidului în stratul extern al ovulului *(cumulus ooforus)*, că enzima de pătrundere *(corona penetrating enzyme)* este implicată în pătrunderea în cel de al doilea strat *(corona radiata)*, iar acrosina intervine în pătrunderea spermatozoidului în zona cea mai internă *(zona pellucida)*. Segmentul ecuatorial al acrosomului pare să supraviețuiască reacției acrosomiale și poate fi cuprins în procesul de fuziune al spermatozoidului cu ovulul. Așadar morfologia diferită a membranei care delimitează acrosomul poate fi corelată cu diversele funcții atribuite acestei membrane în procesul de fuziune a spermatozoidului cu ovulul. S-a constatat că, după conservarea spermatozoidului prin congelare, cele mai multe modificări se observă în acrosom, în special la nivelul segmentului anterior, pe cînd partea internă a membranei este parțial păstrată, iar celelalte structuri sînt influențate într-o mai mică măsură. Sensibilitatea și alterările acrosomului prin expunerea spermatozoidului la temperaturi joase explică scăderea ratei de concepție în unele cazuri de însămînțare cu spermă congelată.

Colul sau gîtul spermatozoidului, lung de 1 μ, reprezintă legătura flexibilă dintre cap și piesa intermediară. Este constituit din 10—12 formațiuni inelare care înconjură un cilindru, în care se află centriolul proximal, constituit din nouă structuri filamentoase. Însemnătatea centriolului proximal nu este prea bine cunoscută. La limita dintre col și piesa intermediară se găsește o acumulare de material centriolar (centriol distal), de la care pornesc fibrele axiale, sau axonema, constituite din 11 filamente.

Piesa intermediară, lungă de 5—6 μ, conține aparatul filamentos înconjurat de mitocondrii, descrise la microscopul optic ca fibre spiralate. Întrucît mitocondriile sînt purtătoarele fermenților respiratori, piesa intermediară a fost denumită de unii autori (2) „centrală energetică". Prin contactul intim al mitocondriilor cu capătul proximal al cozii se produce difuzarea de-a lungul filamentului axial a ATP și a altor substanțe implicate în producerea contractilității aparatului filamentos și a propulsiei spermatozoidului, de aceea, pe drept cuvînt, piesa intermediară poate fi socotită centrul motilității.

Coada are o lungime de 40—60 μ și o structură complexă. Filamentul axial, acoperit de o teacă fibroasă de origine mitocondrială, se prelungește cu 6—10 μ în afara părții principale a cozii, fiind acoperit numai de membrana celulară. Împreună cu piesa intermediară, coada contribuie la imprimarea mișcărilor de progresiune a spermatozoidului.

Spermatozoizii formați în testicul trec în epididim, unde se concentrează și în același timp găsesc și un mediu favorabil maturizării și depozitării lor înainte de ejaculare și de fecundare. Spermatozoizii aflați în epididim au numai mișcări ale cozii, dar nu și mișcări progresive. Timpul de depozitare în epididimul de om se apreciază a fi de 11—16 zile. O trăsătură caracteristică a spermatozoidului imatur o constituie prezența picăturii citoplasmatice atașată de capătul proximal al piesei intermediare, iar unul din procesele esențiale, asociate cu trecerea spermatozoidului în epididim, este migrarea și pierderea picăturii citoplasmatice. Dacă nu are loc migrarea picăturii de la capătul proximal spre cel distal al piesei intermediare, spermatozoidul nu mai are capacitate fecundantă. Acest fenomen a fost observat la taurine, la care procentul mare al spermatozoizilor cu reziduu citoplasmatic era asociat cu infertilitate. Studii de dată recentă au reușit să prevină maturizarea spermatozoidului în epididim prin utilizarea unor substanțe, ca de exemplu clorhidrina, care, alterînd aportul vascular la nivelul capului epididimului, interferează cu procesele biologice implicate în producerea motilității și abilității de fecundare a spermatozoidului.

Un interes deosebit a fost acordat transformărilor biochimice suferite de spermatozoid în epididim, pentru a deveni apt de fecundare. Printre modificările asociate cu procesul de maturizare se numără creșterea încărcăturii negative a suprafeței spermatozoidului, oxidarea grupelor sulfhidril cu formare de legături disulfidice, creșterea glicolizei, scăderea conținutului în fosfolipide și scăderea încorporării glucozei marcate în gliceride și glicerofosfatide. Modificările enzimatice sînt puțin cunoscute. Nu s-au observat de pildă modificări în activitatea lacticdehidrogenazei, glucoză-6-fosfatdehidrogenazei și α-glicerofosfadehidrogenazei, în schimb s-au constatat creșteri semnificative ale monogliceridlipazei și scăderea fosfatazei alcaline.

Spermatozoizii de om au o adenozintrifosfatază dependentă de $Na^+ - K^+$, care poate utiliza ATP exogen ca substrat și s-a sugerat că enzima rezidă la suprafața membranei. Studii recente, efectuate pe spermatozoidul de șobolan, au demonstrat că activitatea ATP-azei de la suprafața membranei este mai scăzută la spermatozoizii din coada epididimului decît la cei din capul epididimului și s-a considerat că aceste diferențe pot reflecta modificări ale lipidelor și grupărilor sulfhidrilice din membrana spermatozoidului.

Numeroase studii de cito- și biochimie au dovedit că în componența spermatozoidului intră o mare varietate de constituenți chimici (minerale, lipide, proteine, sisteme enzimatice etc.), al căror rol în fiziologia spermatozoidului este doar în parte elucidat. Astfel, nucleul este caracterizat prin conținutul său în ADN, iar acrosomul este sediul enzimelor hidrolitice (acrosină) și mucolitice (hialuronidază). Membrana capului se caracterizează prin prezența proteinelor bogate în sulf, asemănătoare keratinei. Flagelul, care cuprinde piesa intermediară și coada, este sediul enzimelor și coenzimelor implicate în metabolismul aerob și anaerob al spermatozoidului. În piesa intermediară se găsesc sistemul citocromoxidază, ca și componenții sistemului glicolitic, inclusiv ATP și ATP-aza răspunzătoare de transferul energiei chimice a fibrelor contractile ale filamentului axial. Mitocondriile din piesa intermediară sînt bogate în fosfolipide, iar la nivelul piesei intermediare există o intensă activitate dehidrogenazică, avînd diverse substraturi ca: alcooli, acizi aminați, numeroși acizi organici (succinic, lactic, malic și izocitric) (19). Spermatozoizii mamiferelor și ai omului conțin cantități crescute de acizi grași polinesaturați. S-au descris 12—65 de acizi grași polinesaturați. În spermatozoizii de om s-au găsit în cantități măsurabile toți metaboliții acidului linoleic și linolenic, precum și colesterol și lipoproteine. În cap și în piesa intermediară s-au evidențiat cupru și fier, iar în membrana care îmbracă partea posterioară a capului, în afară de mucoproteine, există calciu și cantități crescute de potasiu. În genere, spermatozoizii de om și taur se disting prin conținutul lor bogat în potasiu și scăzut în sodiu, în schimb plasma seminală conţine cantităţi reduse de potasiu şi un nivel mai crescut de sodiu; de asemenea, calciul şi magneziul sînt mai concentraţi în spermatozoid decît în plasma seminală.

Metabolismul şi motilitatea. Spermatozoizii sînt celule cu activitate metabolică intensă, avînd drept rezultat procurarea energiei necesare menţinerii motilităţii, supravieţuirii şi capacităţii fecundante. Cele două procese metabolice caracteristice spermatozoizilor sînt respiraţia şi fructoliza. Un timp s-a crezut că spermatozoizii de om sînt incapabili să respire, dar această afirmaţie s-a dovedit greşită, deoarece s-a dovedit (26) că spermatozoizii de om au activitate respiratorie, atît în absenţa cît şi în prezenţa substraturilor extracelulare. Spermatozoizii spălaţi au motilitate susţinută în întregime de respiraţie, îndepărtarea oxigenului din mediul înconjurător inactivînd spermatozoizii, iar aerarea restabilind motilitatea. În condiţii anaerobe, în lichidul seminal motilitatea spermatozoizilor continuă, energia pentru motilitate fiind furnizată prin utilizarea fructozei seminale. Deşi spermatozoizii au metabolism oxidativ, în condiţii normale metabolismul lor energetic este predominant glicolitic, spermatozoizii utilizînd preferenţial fructoza, deşi în micromediul genital al femeii principalul hidrat de carbon este glucoza.

Spermatozoizii, ca şi plasma seminală, conţin ciclicnucleotide, adenilciclaze şi fosfodiesteraze. Recent s-a dovedit că dintre toate nucleotidele investigate, cAMP este cel mai strîns legat de metabolism şi motilitate. Nivelul său intracelular este larg controlat de două sisteme enzimatice, şi anume de adenilciclază, care determină sinteza sa din ATP şi de cAMP-fosfodiesterază, care este implicată în degradarea cAMP în acid adenilic. Studii pe om au arătat că după incubarea spermei cu cAMP se produce stimularea motilităţii spermatozoizilor cu motilitate slabă, iar spermatozoizii imobili capătă oscilaţii lente ale cozii. Efectul cAMP se explică prin stimularea glicolizei, creşterea formării de ATP şi accelerarea ciclului acidului tricarboxilic. Adăugarea de cafeină *in vitro* creşte motilitatea spermatozoizilor, gradul şi longevitatea acestora pe o perioadă de patru-cinci ore, cafeina şi alte metilxantine acţionînd prin inhibarea activităţii fosfodiesterazei şi prin acumularea de cAMP şi de cGMP intracelular (27). În schimb, motilitatea spermatozoizilor nu este stimulată de insulină, epinefrină, estradiol, tiroxină, progesteron, dacă acestea sînt adăugate spermei (6).

În absenţa hidratului de carbon glicolizabil, spermatozoizii unor mamifere îşi procură energia din oxidarea fosfolipidelor intracelulare. La om fosfolipidele — componenţi importanţi ai membranei spermatozoizilor — nu sînt utilizate ca substrat oxidabil în mediul lipsit de zahăr.

Metabolismul spermatozoizilor este strîns legat de motilitate, dovadă că în epididim, unde sînt imobili, nu se produc cantităţi însemnate de acid lactic şi nici nu consumă mult oxigen. În condiţii fiziologice, spermatozoizii au mişcări progresive, combinate cu mişcări de rotaţie în jurul axului longitudinal. Tulburările motilităţii pot fi determinate de un defect intrinsec al aparatului cinetic al spermatozoidului, dar pot fi determinate şi de factorii de mediu. Motilitatea poate fi inhibată de un număr de compuşi activi la nivelul membranei, ca de pildă terafenilboronul, care în concentraţii mici poate opri reversibil motilitatea spermatozoizilor, fără a avea efecte însemnate asupra proceselor metabolice. Motilitatea poate fi restabilită prin administrare de albumină, cAMP sau ioni de K. Multe substanţe administrare parenteral pot trece direct în spermă, modificînd calitatea spermei şi a spermatozoidului, cu efecte nocive asupra produsului de concepţie. S-a observat de pildă că unele antibiotice (tetraciclina), sulfamidele, alcoolul trec direct în spermă, putînd fi adsorbite de spermatozoizi. Talidomida marcată a fost detectată în spermă timp de două săptămîni de la administrare, iar incubată *in vitro* cu sperma de om a pătruns ireversibil în spermatozoizi, avînd efecte dăunătoare asupra produsului de concepţie (10).

Rolul spermatozoidului în fecundarea ovulului. La majoritatea speciilor, inclusiv la om, spermatozoizii suferă o maturaţie finală în tractul genital al femeii, înainte de a străbate cele trei straturi ale ovulului. Modificările suferite de spermatozoizi în tractul genital al femeii, preliminare pătrunderii sale în ovul, sînt cuprinse sub denumirea de capacitaţie şi au loc în uter sau în regiunea ampulară a trompelor, dar au putut fi produse şi *in vitro* în prezenţa secreţiilor tubare. Natura exactă a acestui proces nu este binecunoscută. S-a relatat că plasma seminală conţine substanţe care pot face să dispară starea produsă de capacitaţie. Recent s-a izolat din plasma seminală un factor denumit de decapacitaţie, cu greutate moleculară mare, conţinînd probabil o proteină care şi-ar exercita efectele prin interacţiune cu sistemul activ situat la nivelul suprafeţei capului spermatozoidului, blocînd reactivitea acestuia la alte substraturi. Factorul de decapacitaţie ar fi produs de glandele accesorii, dar s-a găsit şi în lichidul epididimar. Am văzut că activarea enzimelor purtate de acrosom se produce printr-o reacţie acrosomială, stimulul normal pentru reacţia acrosomială fiind constituit de substanţe provenind din ovul şi învelişurile sale. Dintre cele trei enzime de importanţă majoră în reacţia acrosomială, hialuronidaza, enzima coroanei radiate şi acrosina, aceasta din urmă este enzima-cheie pentru pătrunderea în *zona pellucida* (28), avînd sediul la nivelul membranei interne şi fiind direct cuprinsă în procesul de capacitaţie. Acrosina sau proteinaza neutră, specifică tractului genital masculin, diferă de toate celelalte enzime proteolitice, dar are unele puncte comune cu tripsina şi cu plasmina. S-a presupus că în procesul de fecundare al ovulului participă diferitele segmente ale spermatozoidului şi anume: acrosomul ar fi răspunzător de stimularea ovulului, centriolii ar avea rol esenţial în formarea primului fus de segmentare, iar mitocondriile piesei intermediare ar rămîne funcţionale în citoplasma oului (28).

În plasma seminală s-a demonstrat existenţa unor inhibitori ai acrosinei, cu moleculă mică şi cu moleculă mare, aceştia din urmă fiind identici cu inhibitorii serici ai proteazelor: alfa-1-antitripsina şi alfa-1-antichimotripsina. S-au descoperit substanţe capabile să inhibeze activitatea acrosinei *in vitro*, printre care tosyllizina-clorometilcetona (TLCK), nitrofenil-p-guanidinbenzoatul (NFGB) şi benzoatul de etil-p-guanidină (EPGB). TLCK adăugată spermatozoizilor, în cantităţi care nu le afectează motilitatea, poate inhiba complet capacitatea fecundantă a spermatozoizilor capacitaţi şi, de asemenea, poate împiedica fertilizarea, dacă este adăugată spermatozoizilor ejaculaţi, înainte de depozitarea lor în uter.

Supravieţuirea spermatozoizilor în tractul genital feminin diferă mult cu specia. La femeie nu există date precise cu privire la timpul de supravieţuire al spermatozoizilor în ampula oviductului şi nici cu privire la durata capacităţii lor de fecundare în tractul genital. După însămînţare artificială numărul spermatozoizilor rămîne constant în mucusul cervical timp de 48 de ore, după care scade semnificativ. În uter, după însămînţare, numărul spermatozoizilor creşte în decurs de 24 de ore şi scade pînă la dispariţie în 48 de ore. Numărul spermatozoizilor din oviduct ar fi direct legat de numărul de spermatozoizi însămînţaţi. S-a calculat că pentru fiecare spermatozoid din oviduct, există aproximativ 500 de spermatozoizi în endometrul femeii, 200 000 în mucusul cervical și 10 000 000 de spermatozoizi mobili în produsul de însămînțare.

Morfologia spermatozoidului și fertilitatea. Rolul morfologiei spermatozoidului în fertilitate a fost mult studiat, mai ales după ce unele cercetări au demonstrat incidența crescută a infertilității la animalele cu un procent crescut de spermatozoizi anormali (17).

Spermatozoizii de om, spre deosebire de cei ai altor mamifere, prezintă o mai mare varietate de formă și mărime la individul normal, fapt pentru care aprecierea procentului de forme normale diferă în funcție de examinator. Întrucît există 40—60 de tipuri morfologice ale capului spermatozoidului, s-a acceptat împărțirea arbitrară în șase tipuri morfologice (după MacLeod): oval, normal; mic, rotund; mare (megalo); alungit (elongat sau *tapering*); amorf (cuprinzînd diverse atipii) și imatur. În afara modificărilor capului, pot exista și defecte ale piesei intermediare și ale cozii (variații în lungime sau grosime). În spermatogeneza umană, tipul individual al spermatozoizilor maturi este atît de constant la unul și același individ, încît variațiile apărute în urma unei noxe oarecare sînt ușor de recunoscut. În ciroze, hepatite, varicocel (18), tuberculoză genitală (1), s-a descris apariția în număr mare a formelor de spermatozoizi elongați. S-a mai descris apariția formelor *tapering* și imature după administrarea unor substanțe ca bis-dicloroacetildiamina sau după steroizi sexuali (acetatul de medroxiprogesteron).

S-a demonstrat că atît spermatozoizii normali cît și cei anormali pot fecunda ovulul și iniția dezvoltarea embrionului, dar numai ovulele fecundate de spermatozoizi normali se pot dezvolta pînă la stadiul fetal.

În medicina veterinară se cunoaște de mai multă vreme rolul factorului masculin în avortul habitual, descriindu-se în 200 de cazuri de avorturi spontane incidența crescută a teratospermiei. La om există mai puține dovezi de acest gen, infertilitatea fiind pusă în legătură nu numai cu numărul crescut de forme anormale (40—90%), dar și cu numărul scăzut de spermatozoizi (oligospermie). Interesante din acest punct de vedere sînt studiile pe om (13), care au demonstrat în teratospermii predominanța mortalității neonatale la feții masculini, ceea ce a făcut să se presupună existența anomaliilor gonosomului Y, apărute ca urmare a unor alterări produse în cursul mitozei reducționale.

Alte lucrări (10) au găsit la 376 de bărbați, ale căror soții aveau avorturi spontane, un procent ridicat de spermatozoizi anormali. S-a mai notat incidența crescută a anomaliilor congenitale în cazul numărului mare de spermatozoizi hipercromi și sterilitate la bărbații ale căror sperme conțineau spermatozoizi mici și rotunzi într-o proporție de 100%.

O serie de lucrări au atras atenția asupra faptului că scăderea conținutului spermatozoidului în ADN ar putea fi unul dintre factorii cauzali ai avortului habitual și ai infertilității (14). La bărbații infertili s-au găsit valori semnificativ reduse ale conținutului spermatozoizilor în ADN, față de individul normal, uneori cu morfologie normală a spermatozoizilor, ceea ce dovedește că alterările pot avea sediul la nivel ultrastructural, depășind limitele microscopiei optice (32).

În unele infertilități, analiza genetică poate dovedi existența aberațiilor cromozomiale la indivizii aparținînd ambelor sexe. Se acceptă în prezent că aberațiile cromozomiale sînt răspunzătoare de 25—30% din avorturile spontane (23). Studii recente demonstrează rolul îmbătrînirii spermatozoidului în producerea infertilității. Astfel ligatura corpului epididimului la iepure, pe o perioadă de 7 —35 de zile, a determinat apariția anomaliilor capului și cozii spermatozoizilor și pierderea capacității fecundante. Pe măsura îmbătrînirii spermatozoizilor în tractul genital masculin s-a observat creșterea incidenței mortalității fetale, ca urmare a apariției anomaliilor cromozomiale, caracterizate prin trisomie autosomală, triploidie, mozaicism și deleția brațului scurt.

Bibliografie selectivă

1. ALBESCU E., MĂICĂNESCU-GEORGESCU M. — Proc. of the Vth World Congr., Stockholm, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1967, p. 850.

2. BERGMANN W. — Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen, Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1962.

3. COLLIER J. G., FLOWER R. J., STANTON S. L. — *Fertil. and Steril.*, 1975, *26*, 9, 868.

4. DONDERO F., SCIARRA F., ISIDORI A. — *Fertil. and Steril.*, 1972, *23*, 3, 168.

5. FRAENKEL G., PETERSON R. N., DAVIS I. E. — *Fertil. and Steril.*, 1974, *25*, 1, 84.

6. HAESUNGCHRAREN A., CHULATVATNATOL M. — *Fertil. and Steril.*, 1973, *24*, 9, 662.

7. HARVEY C. — *Proc. Soc. Study Fertil.*, 1951, *3*, 56.

8. HORSTMAN E. — În vol.: „Neue Ergebnisse der Andrologie“ (sub red. Schirren C.), Springer Verlag., Bergen, 1965, p. 8.

9. HUDSON M. T., WELLWERSON jr. și colab. — *J. Reprod. Fertil.*, 1965, *9*, 2, 189.

10. JOËL C. D. — *Fertil. and Steril.*, 1966, *17*, 3, 374.

11. JUBIEZ W., FRAILEY I. — *Fertil. and Steril.*, 1973, *24*, 12, 977.

12. LAWRENCE D. M., ADAMOPOULOS D. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, suppl. 199, 420.

13. LEGROS R. — *Presse méd.*, 1964, 6, 329.

14. LEUCHTENBERGER C. — *J. Dairy Sci.*, 1960, suppl. 43, 31.

15. LEWIN L. M., BEER R. — *Fertil. and Steril.*, 1973, *24*, 9, 666.

16. LEWIN L. M., BEER R., LUNENFELD B. — *Fertil. and Steril.*, 1976, *27*, 1, 9.

17. MACLEOD I. — *Int. J. Fertil.*, 1964, *9*, 2, 281.

18. MACLEOD I. — În vol.: „Fertility disturbances in man and women“ (sub red. Joël Ch. A.), Ed. S. Karger, Basel, 1971, p. 269.

19. MANN T. — Biochemistry of semen and the male reproductive tract, Methuen Co., London, 1964, p. 254.

20. MANN T. — *Fertil. and Steril.*, 1972, *23*, 10, 699.

21. MARMAR J. L., KATZ S. — *Fertil. and Steril.*, 1975, *26*, 11, 1 057.

22. MEYHÖFER W. — *Arch. klin. exp. Derm.*, 1963, *216*, 556.

23. PAPP Z., DOLHAY B. — *Fertil. and Steril.*, 1974, *25*, 8, 713.

24. PEDERSEN H. — The Human Spermatozoon, *Dan. med. Bull.*, 1974, *21*, suppl. 1

25. PETERSEN R. N., FREUND M. — *J. Reprod. Fertil.*, 1968, *17*, 357.

26. SANDRITTER W. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1961, *86*, 1.

27. SCHOENFELD G., AMELAR R., DUBIN L. — *Fertil. and Steril.*, 1975, *26*, 2, 158.

28. SCHILL W. B. — *Fertil. and Steril.*, 1974, *25*, 8, 703.

29. SHETH R. A., MUGATWALA P. P. — *Fertil. and Steril.*, 1975, *26*, 9, 905.

30. SKAKKEBACK N. E., KELLY R. W. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, suppl. 199, 421.

31. SYNER F., MOGHISSI K. S. — *Fertil. and Steril.*, 1975, *26*, 11, 1 064.

32. TAUBER P. F., ZANEWALD I. D. ș.a. — *J. Reprod. Fertil.*, 1976, *46*, 165.

33. VAN DUIJN C. jr. — *Int. J. Fertil.*, 1964, *9*, 533.

34. WARREN L. — *J. clin. Invest.*, 1959, *38*, 755.

Fiziopatologia gonadică a bărbatului adult

O mare varietate de factori din mediul extern sau intern pot acţiona în diferite etape ale vieţii bărbatului — fetală, prepubertară sau adultă — influenţînd funcţia gonadelor şi avînd drept urmare pierderea sau diminuarea fertilităţii. Multitudinea factorilor etiologici explică procentul mare de infertilităţi masculine (peste 50%) în căsătoriile fără copii. Factorii endogeni (hormonali) sau exogeni care deprimă activitatea testiculului interesează cel mai des ambele componente ale gonadei — ţesutul interstiţial şi tubii seminiferi, care, deşi distincte morfologic şi separate anatomic, formează o unitate funcţională — determinînd hipogonadism cu pierderea potenţei şi a fertilităţii. În cazul leziunilor disociate, dispariţia liniei germinale şi păstrarea intactă a celulelor Leydig constituie un aspect obişnuit, pe cînd procesul invers, adică menţinerea spermatogenezei normale în absenţa celulelor Leydig, este foarte rar întîlnit în clinică. În capitolele precedente s-a subliniat că, deşi funcţia de reproducere la bărbat este guvernată de gonadostat (hipotalamus, hipofiză, centri nervoşi superiori), acţiunea hormonilor hipofizari gonadotropi la nivelul tubilor seminiferi este mediată de testosteronul secretat de celulele Leydig.

Capacitatea fecundantă a bărbatului depinde în esenţă de mai multe niveluri anatomice şi anume la periferie de starea gonadelor, iar la nivel superior central de starea hipofizei gonadotrope, a hipotalamusului şi a zonelor suprahipotalamice Perturbarea funcţională sau lezională a oricăruia dintre aceste niveluri determină diverse grade de hipogonadism. De multe ori, însă, sterilitatea bărbatului nu are o patogenie hormonală, ci poate fi consecinţa acţiunii asupra tubilor seminiferi şi, în mai mică măsură, asupra ţesutului interstiţial, a unor variaţi factori nehormonali — chimici, fizici, toxici, inflamatori, medicamentoşi etc. În lipsa acestor noxe, spre deosebire de femeie la care ovulaţia este ciclică şi limitată în timp, la bărbat spermatogeneza este activă în tot cursul vieţii.

Fertilitatea bărbatului este asigurată de cantitatea (numărul) şi de calitatea (motilitatea şi morfologia) spermatozoizilor, iar infertilitatea masculină este determinată de minusul de spermatozoizi (oligospermie), de absenţa lor (azospermie), de absenţa ejaculatului (aspermie) şi, uneori, de surplusul de spermatozoizi (polispermie).

Azospermiile se referă la absenţa spermatozoizilor în ejaculat, dar aceasta nu înseamnă obligatoriu şi absenţa producerii lor în testicul. *Azospermiile secretorii* se caracterizează prin absenţa producerii spermatozoizilor în tubii seminiferi şi uneori prin absenţa tuturor elementelor germinale (aplazie germinală). Aceste aspecte se întîlnesc în insuficienţa hormonală — hipofizară sau gonadică — în disgeneziile gonadice şi în afecţiunile congenitale şi se însoţesc de reducerea de volum a testiculului. În schimb, în *azospermiile excretorii* nu există un deficit de spermatogeneză, ci un defect (congenital sau dobîndit) de transport al spermatozoizilor de-a lungul tractului genital, histologia testiculară fiind normală şi testiculul normal dezvoltat. Sterilitatea excretorie, a cărei incidenţă nu este neglijabilă, este uneori consecinţa absenţei congenitale bilaterale a ductului deferent sau a corpului epididimului, afecţiune greu depistabilă clinic, răspunzătoare de 1,5% din infertilităţile masculine şi prezentă la 5% din bărbaţii cu azospermie excretorie. Alteori se notează absenţa veziculelor seminale sau obstrucţia canalelor ejaculatoare. O cauză relativ frecventă a sterilităţii excretorii o constituie obstrucţia bilaterală a epididimului sau canalului deferent, rezultată cel mai des consecutiv unor procese inflamatorii (tuberculoase, gonococice, bacteriene diverse).

Oligospermiile se referă la numărul scăzut de spermatozoizi, sub 20 000 000/ml, şi se însoţesc de cele mai multe ori de alterări ale motilităţii (astenospermie) şi de un procent crescut de forme anormale (teratospermie). Capacitatea fecundantă scade paralel cu scăderea numărului spermatozoizilor. Cauzele sînt aceleaşi ca în azospermii, dar prognosticul în ce priveşte restabilirea fertilităţii este mai bun.

Polispermia se referă la numărul excesiv de mare de spermatozoizi în ejaculat, depăşind 250 000 000/ml. Întrucît diverşi cercetători au semnalat frecvenţa crescută a avorturilor habituale la femeile ai căror soţi aveau polispermie, s-a cercetat factorul cauzal, găsindu-se în astfel de cazuri un conţinut scăzut în ADN al capului spermatozoizilor. S-a mai sugerat că infertilitatea în cazurile de polispermie s-ar datora unui factor mecanic (pătrunderea mai multor spermatozoizi în ovul) sau unui factor enzimatic necunoscut.

Aspermia, care constă în absenţa ejaculării, este mai rar întîlnită şi se datorează deficitului androgenic sever (eunuchism sau eunucoidism), administrării unor medicamente care inhibează secreţia glandelor accesorii (de tip guanetidină) sau ejaculării retrograde, proces care apare în diverse afecţiuni (diabet zaharat etc.) (a se vedea capitolul „Fiziopatologia actului sexual la bărbat“).

Întrucît în practică insuficienţa germinală apare rareori izolată, fiind însoţită de obicei de interesarea mai mult sau mai puţin importantă a ţesutului leydigian, pentru uşurarea expunerii diverselor aspecte ale tulburărilor funcţiei de reproducere la bărbat vom utiliza următoarea clasificare: sterilităţi prin deficit periferic, sau primitiv testicular, sau hipogonadism periferic, şi sterilităţi prin deficit central, sau hipogonadism central.

Sterilităţile prin deficit periferic (hipogonadismul periferic)

Hipogonadismul periferic include cele mai numeroase forme de sterilitate şi se caracterizează, în linii mari, prin afectarea primară şi severă a liniei germinale, cu creşterea consecutivă a secreţiei gonadotropilor hipofizari, îndeosebi a FSH, deşi această creştere nu este prezentă în toate cazurile. Creşterea secreţiei de FSH se datorează perturbării mecanismului de *feedback* negativ al axului hipotalamo-hipofizo-gonadic, ca urmare a lipsei inhibinei, substanţă secretată în mod normal de epiteliul germinal, avînd rol inhibitor asupra eliberării de FSH hipofizar. Studiile clinice şi hormonale au arătat existenţa relaţiilor dintre nivelul FSH şi azospermie, dar nu s-a evidenţiat un paralelism între gradul oligospermiei şi nivelul FSH seric.

Deficitul primar al spermatogenezei poate fi congenital sau dobîndit. În prima categorie se situează ageneziile, insuficienţa germinală din sindroamele Klinefelter, Reifenstein şi Turner, aplazia germinală (sindromul del Castillo), pseudohermafroditismul masculin, criptorhidia ş.a.

În *agenezie sau anorhie*, sterilitatea este consecinţa lipsei totale a ţesutului testicular. Leziunea poate data din viaţa fetală sau din perioada prepubertară, fiind determinată genetic sau cauzată de anomalii vasculare, sau de procese infecţioase cu atrofie testiculară consecutivă. La un examen superficial anorhia poate fi confundată cu criptorhidia abdominală. Nivelul gonadotropilor urinari este mult crescut, iar valorile 17-CS şi ale estradiolului sînt scăzute.

În *sindromul Klinefelter*, forma de hipogonadism periferic sau hipogonadism hipergonadotrop cea mai frecventă, azospermia este ireversibilă. Testiculele sînt atrofice, iar examenul histologic indică absenţa epiteliului germinal, sclero-hialinizarea tubulară şi hiperplazia celulelor Leydig, care sînt astfel grupate încît prezintă uneori un aspect adenomatos. Alterările cromozomiale sînt tipice sindromului şi constau în prezenţa unuia sau mai multor gonosomi X (XXY, sau mozaicism, sau XXXY, XXXXY etc.). Sterilitatea se asociază cu valori scăzute ale testosteronului plasmatic (hipoandrogenism în grade variabile) şi valori crescute ale FSH şi LH seric.

În *sindromul Turner*, azospermia are ca substrat histologic un aspect polimorf al tubilor seminiferi, care conţin, fie numai celule Sertoli, fie un număr scăzut de celule germinale în diferite stadii de maturizare. Celulele Leydig, deşi hiperplazice, nu au aspectul adenomatos din sindromul Klinefelter. Excreţia de gonadotropi este crescută, iar producţia de androgeni scăzută.

În *sindromul Reifenstein*, afecţiune ereditară caracterizată prin hipospadias, atrofie postpubertară tubulară, ginecomastie şi eunucoidism, azospermia este constantă. Histologic se notează un grad variabil de hialinizare tubulară, dar există şi fibre elastice în jurul tubilor, ceea ce sugerează că leziunea tubulară este produsă postpubertar. Gonadotropii urinari sînt de obicei crescuţi, nivelul estrogenilor normal, iar cel al testosteronului seric scăzut.

Uneori la bărbaţi cu sexualizare normală se poate constata prezenţa unei azospermii inexplicabile. Examenul histologic al testiculului este singurul procedeu care stabileşte diagnosticul în cazul *aplaziei germinale* sau al *sindromului exclusiv cu celule Sertoli* descris de del Castillo şi caracterizat prin absenţa totală a epiteliului germinal. Cauza sindromului nu este cunoscută. Se pare că epiteliul germinal este normal pînă la pubertate, cînd are loc spermatogeneza completă. Defectul ar consta în descuamarea în lumenul tubilor a celulelor-suşă, adică a spermatogoniilor. Sindromul reprezintă o formă disociată de hipogonadism, în sensul că celulele Leydig sînt normale, în timp ce leziunea germinală este severă, iar cariotipul este normal, de tip masculin. Nivelul FSH seric este crescut, iar cel al LH seric este normal. Testiculul este hipotrofic, de consistenţă redusă (hipoton).

Criptorhidia este o cauză frecventă a sterilităţii masculine, mai ales în forma bilaterală. De cele mai multe ori, testiculele, absente din bursa scrotală, se află în canalul inghinal sau în abdomen. Afecţiunea poate fi cauzată de un obstacol anatomic, de scurtimea arterei spermatice, de un factor endocrin, sau poate avea caracter familial, ereditar. Întrucît coborîrea testiculelor nu este urmată obligatoriu de restabilirea spermatogenezei, majoritatea autorilor consideră că testiculul necoborît este iniţial un organ potenţial anormal. Azospermia este frecventă în formele bilaterale, iar în cele unilaterale se notează frecvent oligospermie şi, mai rar, un aspect normal al spermei. Criptorhidia poate apărea la indivizi aparent normali sau poate însoţi diverse sindroame hipogonadice (Klinefelter, Turner, pseudohermafroditism masculin), fiind asociată altor anomalii anatomice. Examenul histologic al testiculului indică leziuni degenerative ale epiteliului germinal, sau chiar absenţa sa, cu prezenţa numai a celulelor Sertoli, deoarece ţesutul endocrin, fiind mai rezistent, este mai puţin afectat. Nivelul gonadotropilor este cel mai adesea crescut.

Atrofia testiculară cu azospermie sau oligospermie a fost descrisă şi în *miotonia atrofică Steinert*, caracterizată, în afară de hipogonadism, prin tulburări musculare, opacitate lenticulară, chelie frontală. Leziunile testiculare apar mai tîrziu, la vîrsta adultă, şi sînt variabile. Prin metoda radioimunologică s-au detectat în astfel de cazuri valori crescute ale FSH seric.

Lipsa de răspuns a ţesutului germinal la hormonii androgeni secretaţi în cantităţi normale se constată în *testiculul feminizant* dar, întrucît fenotipul este feminin, deşi testiculele sînt prezente, acest aspect nu poate fi încadrat între sterilităţile masculine.

Alte forme de hipogonadism periferic sînt dobîndite. În anumite situaţii, teprimarea activităţii spermatogenice este însoţită de efect slab sau absent asupra ţesutului interstiţial, ca de exemplu în iradierea testiculului (6), în infecţiile virale în special cu virusul urlian sau după administrarea unor substanţe imunosupresive (ciclofosfamida) sau a altor substanţe chimice care produc distrugerea epiteliului germinal (busulfan, colchicina etc.). În aceste cazuri se produce creşterea nivelului FSH seric şi aproape deloc a nivelului LH, fapt care susţine ipoteza unui factor specific, produs de epiteliul seminifer, cuprins în reglarea sintezei şi eliberării de FSH hipofizar.

Între sterilităţile prin insuficienţă dobîndită a tubilor seminiferi, un loc important ca frecvenţă îl deţine sterilitatea provocată de virusul urlian. *Orhita urliană* apare la 15—25% din cei cu parotidită epidemică, dar urmările pot fi uneori grave dacă afecţiunea s-a instalat la vîrsta adultă. Leziunile sînt de tip degenerativ, permanente şi cu evoluţie lent progresivă pînă la 20 de ani. Celulele Leydig sînt mai puţin sau deloc afectate. În faza cronică leziunile tubulare se aseamănă cu cele din sindromul Klinefelter şi constau în scleroză şi hialinoză tubulară, cu dispariţia elementelor germinale. În genere, însă, virusul urlian afectează testiculul în mod inconstant, leziunile fiind de intensitate variabilă. Oligospermia şi azospermia sînt frecvente, testiculele sînt atrofice, iar dozările hormonale indică valori crescute sau normale ale FSH seric.

Ţesutul germinal s-a dovedit a fi foarte sensibil la *iradiere*, celulele cele mai reactive fiind spermatogoniile. După expunerea la raze X, neutroni sau substanţe radioactive, spermatogeneza este afectată, dar revine la normal dacă doza primită nu a fost excesivă. Se presupune că doza maximă, care permite recuperarea epiteliului germinal, ar fi cuprinsă la om între 400 şi 600 r. pentru o sursă de radiaţii avînd o energie de 250 kv raze X; la dozele mici, de 15 r., spermatogeneza este temporar alterată. Iradierea acţionează asupra celulelor germinale, producînd distrugere celulară şi oprirea mitozelor. S-a constatat că modificările histologice pot apărea rapid, şi anume la 27 de zile după iradierea cu 100 r. Celulele Leydig sînt mult mai rezistente la radiaţii, doza cea mai mare tolerată de ele depăşind foarte probabil 800 r. În urma iradierii testiculare, nivelul FSH seric creşte, pe cînd cel al LH se menţine în limite normale (3).

Infertilitatea masculină a fost frecvent descrisă la bărbaţii cu *varicocel*. Cauzele nu sînt bine cunoscute, deşi există numeroase ipoteze (anomalii ale venelor spermatice, variaţii de temperatură locală, refluxul hormonilor steroizi în vasele spermatice de partea stîngă etc.). Oligospermia este frecventă şi se însoţeşte ades de scăderea motilităţii spermatozoizilor şi de apariţia în număr mare a unor forme anormale de spermatozoizi (forme *tapering* sau alungite).

Infertilitatea a mai fost observată într-o serie de afecţiuni extragonadale. În *insuficienţa renală cronică*, sindrom însoţit de numeroase tulburări în organism, s-au descris la 50% din bărbaţi, în prima perioadă a hemodializei, pierderea libidoului, a potenţei, sterilitate şi ginecomastie. S-au mai semnalat un nivel scăzut al testosteronului plasmatic şi un nivel crescut al estradiolului prin creşterea conversiunii extrahepatice a testosteronului. Examenul histologic al testiculului indică diminuarea sau chiar oprirea spermatogenezei. Procesul este reversibil, întrucît spermatogeneza revine la normal după transplant renal. În geneza hipogonadismului din insuficienţa renală cronică, un rol important este atribuit lipsei de proteine, ceea ce ar duce la scăderea SHBG (globina transportoare a hormonilor), ca urmare a creşterii *clearance*-ului metabolic al testosteronului (1), şi la predominanţa estradiolului în raport cu testosteronul.

Ciroza hepatică se asociază frecvent cu hipogonadism şi ginecomastie, datorite creşterii nivelului estrogenilor circulanţi, ca urmare a insuficienţei hepatice. În astfel de cazuri, producţia de testosteron este scăzută, iar nivelul estradiolului seric este inconstant crescut (5).

În insuficienţa tiroidiană severă, şi anume în *mixedemul primar*, funcţia gonadică este alterată global, deficitul interesînd atît tubii seminiferi cît şi funcţia celulelor Leydig. Modificările sînt atribuite deficitului de metabolizare a steroizilor sexuali, în sensul scăderii producţiei endogene de androsteron, tulburare corectabilă prin administrarea de triiodotironină.

În hiperplazia congenitală suprarenaliană, dezvoltarea testiculelor este întîrziată de excesul de androgeni suprarenalieni, care blochează sinteza şi secreţia de gonadotropi hipofizari. După administrare de cortizon, funcţia testiculară, respectiv spermatogeneza, revine la normal. În consecinţă, în infertilităţile cu hipotrofie testiculară, la adultul normal sexualizat, este necesară explorarea axului ACTH-suprarenale, paralel cu dozările de hormoni gonadotropi şi androgeni.

Spermatogeneza şi funcţia celulelor Leydig pot fi inhibate de producţia excesivă de hormoni estrogeni, care blochează sinteza şi eliberarea hormonilor gonadotropi hipofizari. Acest fapt a fost constatat în cazurile foarte rare de *carcinom suprarenalian feminizant* sau de *tumori testiculare secretante de hormoni estrogeni.*

Sterilităţile prin deficit central (hipogonadismul central)

Insuficienţa hipofizară izolată, interesînd numai hormonii gonadotropi, sau asociată cu insuficienţa secretorie şi a altor hormoni hipofizari (panhipopituitarism), afecţiunile funcţionale sau lezionale ale hipotalamusului (cu deficit de sinteză a GnRH), precum şi leziunile structurilor cerebrale în relaţie cu hipotalamusul, determină sindromul hipogonadismului central, caracterizat prin absenţa caracterelor sexuale, atrofie testiculară, sterilitate de tip secretor şi nivel scăzut al FSH şi LH seric. Tabloul histologic testicular este în genere diferit de cel din hipogonadismele periferice şi se caracterizează prin aspectul imatur al structurilor gonadei. Tubii seminiferi mici conţin celule nediferenţiate, iar celulele Leydig, la rîndul lor nediferenţiate, au aspect de tip fibroblastic. Dacă deficitul gonadostatului a apărut după instalarea pubertăţii, tabloul histologic se modifică în sensul că tubii imaturi sînt înlocuiţi cu tubi cu diametre normale şi cu aspect polimorf, degenerativ (fibroză sau hialinoză tubulară şi involuţia celulelor Leydig mature). Multă vreme nu a fost posibilă distincţia dintre hipogonadismul prin disfuncţie hipofizară şi cel prin disfuncţie hipotalamică. În prezent această diferenţiere este posibilă, prin determinarea nivelului gonadotropilor hipofizari, după stimularea prealabilă cu clomifen, sau după administrarea de GnRH sintetic. În cazul existenţei leziunilor hipotalamice, testul la clomifen este negativ, pe cînd stimularea cu GnRH produce creşterea nivelului seric al hormonilor gonadotropi, indicînd că glanda hipofiză este funcţională, dar există un deficit de sinteză al neurohormonilor hipotalamici (GnRH).

Hipogonadismul hipogonadotrop reprezintă o amînare nedefinită a pubertăţii şi se datorează lipsei mecanismului hipotalamic care răspunde de iniţierea pubertăţii şi care promovează declanşarea secreţiei de hormoni gonadotropi. Hipogonadismul hipogonadotrop este reprezentat de *sindromul Morsier-Kallman*, o afecţiune ereditară cu caracter autosomal dominant, forma cea mai obişnuită de hipogonadism central cu sterilitate. Defectul principal pare să fie localizat mai curînd în hipotalamus decît în hipofiză. Trăsătură dominantă, alături de hipogonadism, o constituie anomalia lobilor olfactivi, tradusă prin hipo- sau anosmie, la care se pot asocia şi alte anomalii (surditate, asimetrie facială etc.). Sindromul poate fi determinat şi de o malformaţie chistică a rinencefalului, care interferează cu funcţia hipotalamo-hipofizară. În genere, bolnavii au statură înaltă, habitus eunucoid, penis infantil, testicule de tip prepubertar. FSH şi LH seric lipsesc sau sînt detectabili doar cu ajutorul procedeelor radioimunobiologice, ceilalţi hormoni hipofizari fiind secretaţi normal.

Alte forme ale hipogonadismului hipogonadotrop cuprind deficitul izolat de LH sau *sindromul eunucului fertil* (Pasqualini), afecţiune destul de rară, interesantă prin faptul că spermatogeneza se menţine normală în lipsa celulelor Leydig. Chiar dacă spermatozoizii lipsesc în ejaculat, examenul histologic indică spermatogeneză completă, cu producere de spermatozoizi. Dozările hormonale arată valori normale ale FSH şi nivel scăzut al LH seric şi al testosteronului plasmatic.

Secreţia de gonadotropi poate fi redusă, concomitent cu deficitul de hormon de creştere, ca rezultat al leziunilor organice hipotalamice sau hipofizare. La copii, această formă de hipopituitarism se asociază adeseori cu craniofaringiom, adenom cromofob, granulom sau meningită tuberculoasă. Sindromul nu este recunoscut pînă la pubertate. Alteori, deficitul de gonadotropi se instalează la vîrsta adultă, avînd la bază distrugerea chirurgicală a hipofizei (hipofizectomie) sau leziuni vasculare sau tumorale hipotalamice sau hipofizare (craniofaringiom, adenom cromofob sau adenom eozinofil). În adenomul hipofizar, deficitul de hormoni gonadotropi este de obicei precoce, precedînd cu cîţiva ani deficitul celorlalţi hormoni hipofizari (TSH, GH, ACTH). Ca urmare a lipsei stimulului gonadotrop se produc regresiunea caracterelor sexuale secundare, atrofia testiculului, pierderea potenţei şi sterilitate.

În afara insuficienţei de hormoni gonadotropi, în geneza hipogonadismului central şi a tulburărilor sexuale la bărbat un loc important pare să-l deţină şi secreţia crescută de prolactină. *Hiperprolactinemia* a fost observată la bărbaţi cu tumori decelabile radiologic (acromegalie, craniofaringiom şi chiar în tumori nesecretante de tip cromofob), dar şi la cei fără procese tumorale, ceea ce a făcut să se presupună existenţa unor microadenoame secretante de prolactină. Valori crescute ale prolactinei au fost constatate şi la bărbaţi cu deficit sexual şi sterilitate, la care tratamentul cu FSH şi LH era ineficient, datorită valorilor crescute ale PRL circulante. Secreţia crescută de prolactină poate fi şi consecinţa distrugerii anatomice a legăturilor dintre centrii hipotalamici şi hipofiză, cu întreruperea mecanismului inhibitor al factorului de inhibiţie al prolactinei (PIF). Regiunile extrahipotalamice, ca de exemplu amigdala, lobii temporali, pot interfera cu reglarea hipotalamică a hormonilor gonadotropi. Se ştie că leziunile lobilor temporali pot fi însoţite de tulburări endocrine, între altele de pierderea libidoului şi aspermie (2). Nivelul gonadotropilor poate fi însă şi normal, deşi testiculul prezintă semne histologice evidente de hipostimulare.

Efectul stresului psihic şi al factorilor emoţionali asupra funcţiei de reproducere la bărbat este mai puţin cunoscut decît la femeie. Cercetări întreprinse recent pe bărbaţi infertili au dovedit valori semnificativ crescute ale excreţiei urinare de serotonină şi de 5-HIAA (acid 5-hidroxiindolacetic) în azospermii şi oligospermii. Semnificaţia creşterii valorilor serotoninei şi ale metabolitului său nu se cunoaşte încă, dar se ştie că serotonina este elaborată în cantităţi mari în timpul stresului. Ca urmare a studiilor efectuate, s-a preconizat încercarea de a trata cu medicamente antiserotoninergice bărbaţii infertili, cu valori crescute ale serotoninei (4).

Bibliografie selectivă

1. KAMEN E. von — *Organorama*, 1976, *4*, 3.
2. LUNDBERG P. O., KJESSLER B. — În vol.: „Endocrinology of sex" (sub red. Dörner G.), Ed. J. Ambrosius Barth, Leipzig, 1974, 245.
3. MAC LEOD J., HOTCHKISS R. S. — *J. Amer. med. Ass.*, 1964, *187*, 637.
4. SEGAL S., SADOVSKY E. — *Fertil. and Steril.*, 1975, *26*, 4, 314.
5. THIJSSEN J. H., LOURENS I. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1975, suppl. 199, 234.
6. WILLIAMS R. H. — Textbook of endocrinology, ed. a V-a, Ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 1 138.

Fiziologia actului sexual

Reproducerea nu poate fi concepută fără înţelegerea mecanismelor care stau la baza comportamentului sexual la om şi la animale. Este surprinzător că, în pofida interesului crescînd acordat în ultimele decenii fiziologiei reproducerii umane şi a numărului impresionant de date asupra concepţiei şi fecundaţiei, există puţine studii referitoare la răspunsurile sexuale legate de coit şi la substratul lor anatomo-fiziologic. Neglijarea acestor aspecte, îndeosebi la om, s-a datorat foarte probabil, în mare măsură, naturii intime a proceselor sexuale, a căror investigare ridică mari probleme pentru experimentator. Experimentele efectuate încă din 1896 de Mendelsson au fost urmate de o serie de alte lucrări, dar majoritatea autorilor, pentru a obţine răspunsuri măsurabile la om, au recurs la aplicarea de stimuli artificiali, ca de pildă vizionarea de filme sau parcurgerea literaturii erotice, excitante etc. Deosebit de meritorii sînt studiile de fiziologie coitală comparativă ale lui Fox şi colab. (14) şi lucrările de bază ale lui Masters şi Johnson (30), care au făcut observaţii directe pe perechi de voluntari, la care au efectuat determinări în tot timpul actului sexual, avînd grijă ca experimentul să decurgă în condiţii cît mai naturale, în cadrul intim al laboratorului sau acasă. Rezultatele observaţiilor autorilor, conduse cu minuţiozitate şi rigurozitate ştiinţifică pe o perioadă de mai mulţi ani, constituie în prezent fundamentul ştiinţific al răspunsurilor sexuale umane legate de actul copulator.

Prin observarea atentă a fazelor care se succed în timpul actului (ciclului) sexual şi pentru facilitarea urmăririi reacţiilor fiziologice sexuale s-au descris patru faze succesive: faza de excitaţie, faza în platou, faza orgasmică şi faza de rezoluţie sau de relaxare.

Faza de excitaţie a ciclului activităţii sexuale este produsă de diverşi stimuli fizici sau psihici, factorul de stimulare avînd importanţă majoră în creşterea tensiunii sexuale. În funcţie de intensitatea stimulului, faza de excitaţie poate fi accelerată, iar dacă sursa este întreruptă, faza de excitaţie se poate menţine timp îndelungat. Faza de excitaţie, împreună cu faza finală sau de rezoluţie, constituie cele mai lungi etape ale actului sexual. Dacă stimulul sexual continuă se trece la *faza în platou*, perioadă în care tensiunea sexuală se intensifică, pentru a atinge un grad extrem, care permite individului, indiferent de sex, să ajungă la orgasm sau climax, moment paroxistic involuntar, reprezentînd creşterea maximă a tensiunii sexuale. Durata fazei în platou depinde de eficacitatea excitaţiei şi de contribuţia partenerului. Dacă stimulul încetează, nu se mai ajunge la orgasm, ci se trece de la faza în platou la cea de rezoluţie.

Faza orgasmică se limitează la cîteva secunde. Senzaţiile senzuale ale orgasmului au loc la femeie la nivelul clitorisului, vaginului şi uterului, iar la bărbat, la nivelul penisului, prostatei şi veziculelor seminale. Participarea totală a corpului la reacţiile de tensiune sexuală este supusă la femeie variaţiilor individuale, în ce priveşte intensitatea şi durata experienţei orgasmice, pe cînd la bărbat ea tinde să urmeze tipurile standard de ejaculare. De la punctul culminant al reacţiei orgasmice se trece uşor la *faza de rezoluţie* a ciclului sexual, perioadă regresivă de scădere a tensiunii sexuale. În cursul fazei de rezoluţie femeia poate reveni la un nou orgasm, sau la orgasme multiple, dacă este supusă unei stimulări suficiente, pe cînd la bărbat faza de rezoluţie cuprinde o etapă total refractară, în care un nou stimul sexual nu mai poate determina stări de tensiune sexuală.

În desfăşurarea mecanismului fiziologic al coitului se disting manifestări extragenitale, sistemice, comune ambelor sexe şi manifestări genitale, specifice fiecărui sex.

Reacţiile sexuale ale femeii

La femeie, ca şi la bărbat, semnele fizice de tensiune sexuală se dezvoltă în întreg organismul. Ca răspuns la un stimul sexual eficient se produce o reacţie congestivă foarte întinsă (superficială şi profundă) şi o miotonie generalizată şi localizată. Roşeaţa apare pe diverse suprafeţe ale corpului, sub forma unor eriteme maculo-papuloase, care se întind progresiv pe corp în timpul fazei în platou, cresc în intensitate la sfîrşitul acestei faze şi cedează brusc în timpul experienţei orgasmice. Vasodilataţia profundă se referă la platforma orgasmică (a se vedea mai departe). Intensitatea şi distribuţia vasodilataţiei superficiale diferă individual, dar apariţia şi intensitatea ei constituie o indicaţie a gradului tensiunii sexuale resimţite de femeie.

Miotonia devine evidentă la sfîrşitul fazei de excitaţie şi are caracter generalizat şi localizat. Contracţiile musculare reflectă tensiunea generalizată ca răspuns la stimulii sexuali şi cuprind muşchii mîinilor, picioarelor şi abdomenului. Contracţia muşchilor bulbo- şi ischio-cavernoşi şi a sfincterului anal sînt exemple de miotonie localizată. Muşchii se contractă involuntar, regulat sau spasmodic. Contracţiile pot fi însă şi voluntare, în funcţie de poziţia din timpul coitului. Se poate produce de asemenea contracţia voluntară a sfincterului anal şi a muşchilor fesieri în cursul fazei de excitaţie şi a celei în platou, în scopul creşterii tensiunii sexuale. În schimb, contracţiile involuntare ale sfincterului anal se produc numai în cursul fazei orgasmice, îndeosebi cînd aceasta este provocată prin masturbare. S-au observat, de asemenea, importante modificări cardio-vasculare şi respiratorii în timpul actului sexual. Frecvenţa cordului creşte, la fel ca şi presiunea arterială, concomitent producîndu-se şi creşteri ale frecvenţei respiraţiilor şi ale minut-volumului ventilator.

Reacţiile organelor genitale externe şi interne ale femeii în cursul ciclului sexual vor fi descrise pe baza analizei detaliate făcută de Masters şi Johnson (30).

Labiile mari, care au rolul de a proteja organele subiacente (labiile mici, orificiul vaginal şi meatul urinar), la nulipare în timpul fazei de excitaţie se subţiază, se depărtează de orificiul vaginal, deplasare care poate fi provocată şi de proeminenţa labiilor mici, devenite turgescente, dar şi de vasocongestia vaginală. La multipare labiile sînt mult distinse de afluxul de sînge în timpul fazei de excitaţie, iar diametrul lor poate creşte de două-trei ori. În timpul fazei de rezoluţie, labiile mari revin la grosimea iniţială. Diametrul labiilor mici creşte în cursul fazei de excitaţie, mărindu-se de două-trei ori în timpul fazei în platou. Ca urmare, ele devin proeminente, producînd separarea şi ridicarea anterioară a labiilor mari şi alungirea canalului vaginal cu cel puţin 1 cm. În timpul fazei în platou, din cauza congestiei vasculare, labiile mici îşi schimbă culoarea devenind roşii-violacee. Schimbările de culoare ale labiilor mici sînt atît de caracteristice, încît acestea au fost denumite „piele sexuală“. Culoarea „pielii sexuale“ este semnificativă pentru creşterea tensiunii sexuale la femeie şi din punct de vedere clinic este patognomonică pentru iminenţa orgasmului. În faza de rezoluţie, la 10—15 sec. după orgasm, culoarea intensă a labiilor mici cedează treptat.

Glandele vulvo-vaginale Bartholin secretă o substanţă mucoidă ca răspuns la stimulii sexuali, dar contribuţia lor la lubrifierea canalului vaginal în cursul fazei de excitaţie este neglijabilă.

Clitorisul, din punct de vedere anatomic este un organ omolog penisului, fiind constituit din doi corpi cavernoşi, înconjuraţi fiecare de o membrană fibroasă groasă şi terminîndu-se la extremitatea distală cu glandul. Membranele fibroase care înconjură corpii cavernoşi se întîlnesc deasupra suprafeţelor mediane, pentru a forma un sept pe care se inserează fibre elastice şi musculare netede. Fiecare corp cavernos este legat de ramura ischio-pubiană printr-o rădăcină, iar doi muşchi mici, ischio-cavernoşii, se inserează pe rădăcinile clitorisului. În interiorul glandului şi al corpilor cavernoşi se răspîndesc, într-un complex de terminaţii nervoase, ramificaţiile nervului dorsal al clitorisului, provenit din nervul ruşinos intern. Între fibrele nervoase s-au pus în evidenţă corpusculi Paccini, care contribuie la stimularea proprioceptivă. Irigaţia clitorisului este asigurată de ramuri ale arterei ruşinoase interne. Aportul de sînge arterial şi întoarcerea venoasă sînt identice celor descrise pentru penis. Lungimea clitorisului este de 4—5 mm, dar există mari variaţii individuale, uneori ajungînd pînă la 1 cm. Spre deosebire de erecţia penisului, care este rapidă, reacţia clitorisului la stimulul sexual apare după 20—30 sec. de la debutul stimulului şi după apariţia lubrifierii vaginale. Clitorisul poate fi stimulat indirect prin numeroase tehnici, ca de exemplu manevrarea zonelor erogene, manevrarea corpului clitoridian şi/sau a muntelui lui Venus, coit sau imaginaţie. În stările de tensiune sexuală se produce creşterea dimensiunilor clitorisului prin congestie vasculară, astfel încît acesta se apropie de ţesuturile subiacente. Turgescenţa şi creşterea dimensiunilor clitoridiene sînt mai însemnate în cazul manevrării directe ale glandului şi mai puţin importante în cazul manevrării altor zone (sîni), al reprezentării imaginative sau chiar al coitului. Reacţia fiziologică cea mai semnificativă a clitorisului se produce în timpul fazei în platou a ciclului sexual, cînd, datorită ligamentelor suspensoare şi rădăcinilor clitorisului, corpul clitoridian se retractează sub marginea anterioară a simfizei, proces la care contribuie în mod activ muşchii ischio-cavernoşi. Cu puţin înainte de orgasm corpul clitoridian devine greu de observat clinic, întrucît lungimea sa se reduce cu 50%, indice al nivelului tensiunii sexuale preorgasmice. Manevrarea muntelui lui Venus dezvoltă o retracţie a clitorisului mai rapidă şi poate indica doar un răspuns la stimulii tactili. Influenţele psihice contribuie de asemenea la rapiditatea răspunsului clitoridian. Interesant este faptul că în timpul fazei orgasmice nu se produce nici o reacţie clitoridiană specifică. La 5—10 sec. după experienţa orgasmică, clitorisul revine la dimensiunile normale, relaxarea sa fiind mai rapidă decît aceea a platformei orgasmice.

S-a discutat mult asupra rolului clitorisului în realizarea satisfacţiilor sexuale ale femeii. Clitorisul are un rol dublu şi anume de receptor şi de transformator al stimulului sexual, funcţia sa primordială fiind de a stimula tensiunea sexuală a femeii. Observaţii îndelungate au demonstrat că nu există relaţii între dimensiunile clitorisului şi eficacitatea sa în stimularea sexuală. Unii autori au acordat un rol de primă importanţă în răspunsul sexual al femeii amplasării clitorisului pe marginea anterioară a simfizei. S-a presupus că implantarea joasă a acestuia este favorabilă sexualităţii, datorită contactului mai direct al penisului cu glandul clitoridian. Numai că, indiferent de poziţia clitorisului, penisul intră rareori în contact direct cu acesta, întrucît retracţia clitoridiană care se produce în timpul fazei în platou ridică corpul clitoridian deasupra poziţiei sale normale. Tumescenţa glandului şi lungimea clitorisului se pare că nu au importanţă pentru realizarea unui răspuns sexual eficient. Deşi amplasarea anatomică împiedică stimularea directă prelungită a glandului, nu trebuie minimalizată importanţa unei stimulări secundare, în timpul coitului, prin distensia de către penis a labiilor mici, care, la rîndul lor, exercită o tracţiune mecanică asupra celor două laturi ale capuşonului clitoridian. În acest fel, capul clitoridian este tras în jos, iar mişcarea sa ritmică, datorită pătrunderii active a penisului, produce o stimulare clitoridiană semnificativă în toate poziţiile coitale, cu excepţia cazurilor de distensie patologică a orificiului vaginului sau în cazul leziunilor vaginale provocate de naşteri anterioare. Numai poziţia coitală superioară sau laterală a femeii, care menţine apoziţia între simfiza bărbatului şi cea a femeii, permite stimularea directă a clitorisului. Corpul clitoridian poate fi considerat ca principalul focar de răspuns senzual la femeie, atît la stimulii fizici, cît şi la cei psihici, elaboraţi şi transmişi de la nivelul centrilor corticali superiori. Corpusculii Paccini, avînd rol receptor proprioceptiv, la o presiune puternică exercitată la acest nivel transmit, la rîndul lor, impulsurile aferente declanşate de stimulii somatici. Nu se cunosc căile nervoase care leagă terminaţiile aferente stimulate de corpul clitoridian. Se presupune că arcul reflex în întregime ar fi coordonat atît de măduva spinării, cît și de centri corticali superiori. Dar oricare este eficacitatea stimulului sursei somatice, componenta psihică deține un rol important în intensitatea senzațiilor sexuale.

Răspunsul clitorisului la diferite forme de stimul sexual eficace (lectură pornografică, masturbare, raporturi coitale) poate fi exprimat la femeie în multiple moduri, și anume: ca senzație de plenitudine profundă, de căldură sau de iritație locală. Răspunsul clitorisului la impulsuri eferente constă în crearea succesivă a unei stări de excitație sau creștere a tensiunii, urmată mai tîrziu de o nevoie de eliberare la nivelul centrilor corticali superiori. Interpretarea diferitelor tipuri de răspuns sexual este dificilă, întrucît există mari variații individuale. A fost mult discutată importanța manevrării clitorisului, ca bază preliminară a coitului. S-a constatat că în timpul masturbării, deși femeile utilizează metode diferite, există un punct comun, în sensul că nu se procedează la manevrarea directă a glandului, care este extrem de sensibil, ci la cea a întregului corp clitoridian și îndeosebi a părții laterale, majoritatea femeilor stimulînd de obicei toată zona muntelui lui Venus, deoarece contactul clitoridian direct provoacă o intensitate insuportabilă a focarului senzual. S-a constatat dealtfel că după clitoridectomie, masturbarea continuă să fie un stimul sexual la fel de eficace ca înainte de intervenție. Labiile mici pot fi și ele sursă de excitare erotică, fiind la fel de perceptive ca și clitorisul. În timpul experienței orgasmice s-a observat nevoia stimulării clitoridiene continue, ceea ce necesită penetrația activă, neîntreruptă, a penisului în vagin în această fază. Deși există o mare variabilitate a duratei și intensității experienței orgasmice la femeie, în toate cazurile vaginul și clitorisul reacționează după tipuri fiziologice constante. Reacțiile vaginului la stimulii sexuali au rămas multă vreme neexplorate, cu toate că, prin structura și fiziologia sa, vaginul stă la baza expresiei sexualității femeii. Vaginul deține un rol dublu în reproducere, fiind mijlocul principal de expresie heterosexuală și servind la procesul reproducerii. După cum erecția penisului semnifică exigența fiziologică a coitului, tot așa lubrifierea și lărgirea vaginului indică, în mod fiziologic, dorința psihologică. Modificările vaginului, descrise în cele patru faze ale ciclului sexual, reflectă pregătirea și adaptarea sa involuntară la actul copulator. În timpul fazei de excitație sexuală, prima dovadă a răspunsului fiziologic al femeii la orice formă de stimul sexual o constituie apariția lubrifierii pereților vaginali, fenomen care a putut fi demonstrat cu ajutorul unui penis de plastic. Lubrifierea apare la 10—30 sec. de la începutul stimulării și se manifestă ca un fenomen de transpirație, sub forma unor picături de natură mucoidă. Acest proces, care pregătește vaginul pentru actul sexual, este atribuit dilatării plexurilor venoase care înconjură canalul vaginal și apare și la femeile care au suferit histerectomie totală, dovadă că participarea colului este nesemnificativă. Această primă fază este însoțită de alungirea și distensia celor 2/3 interne ale canalului vaginal, care se dilată împreună cu fundurile de sac. Cînd tensiunea sexuală crește cervixul și corpul uterin sînt trase lent în sus și înapoi, mărind și mai mult canalul vaginal. În timpul fazei în platou se produce o reacție congestivă a treimii externe a vaginului, astfel încît pasajul central al acestei porțiuni se reduce cu o treime. Congestia țesuturilor care înconjură treimea externă a vaginului, împreună cu turgescența labiilor mici, formează baza anatomică a experienței orgasmice a vaginului. Această zonă congestivă poartă numele de platformă orgasmică. În faza orgasmică, răspunsul vaginului la reacţia fiziologică explozivă a orgasmului este limitată la platforma orgasmică, zonă care se contractă regulat şi cu forţă. Contracţiile, în număr variabil de 3 pînă la 15, se succedă la interval de 8 sec., intensitatea lor scăzînd progresiv.

Odată cu începerea fazei de rezoluţie, modificările regresive încep în treimea externă a vaginului. Congestia localizată, care serveşte drept platformă a contracţiilor spasmodice ale orgasmului, dispare rapid, drept care pasajul central al treimii externe a vaginului creşte, cele 2/3 interne ale vaginului destinse revin la starea iniţială, peretele anterior şi colul uterin coboară către planşeul vaginal. Revenirea colului de la poziţia sa ridicată în pelvis la axul vaginului şi revenirea simultană a fundurilor de sac vaginale sînt procese care se produc la 3—4 min. după relaxarea tensiunii sexuale a fazei orgasmice. Culoarea violet-închisă a mucoasei vaginale, survenită în timpul fazei în platou, dispare, revenindu-se la coloraţia normală în decurs de 10—15 min., iar rugozitatea, atît de caracteristică vaginului impregnat hormonal, devine aparentă, pe măsură ce dilataţia vaginului şi congestia venoasă regresează. Rapiditatea şi intensitatea proceselor menţionate sînt condiţionate de tensiunea sexuală a femeii.

În procesul de reproducere rolul funcţional al vaginului este cel de receptacul seminal, la care concură şi forma sa anatomică angulară. În decubit dorsal există tendinţa acumulării de lichid spermatic pe peretele posterior al jumătăţii interne a canalului vaginal, diverse variante anatomice sau reacţii fiziologice putînd împiedica sau uşura scurgerea în afara vaginului a lichidului spermatic. Retenţia seminală este favorizată la nulipare de suportul perineal înalt şi ferm, iar orificiul vaginal înalt şi strîmt tinde să blocheze lichidul spermatic în fundul vaginului. În schimb, scurgerea ejaculatului în afara vaginului se produce cu uşurinţă la femeile care prezintă o ruptură de perineu. Prezenţa rectocelului poate contracara tendinţa orificiului vaginal aplatizat de a pierde conţinutul spermatic. Platforma orgasmică serveşte ca obstacol în treimea externă a vaginului, întrucît îngustarea temporară a canalului vaginal contribuie la retenţia lichidului spermatic la nivel transcervical. La retragerea penisului şi cînd femeia intră în faza de rezoluţie, canalul vaginal revine lent la poziţia de repaus. Pereţii vaginali anteriori şi colul în poziţie anterioară revin la faza precedentă mai repede decît pereţii posteriori, astfel încît colul este rapid îmbăiat în lichidul spermatic. Sperma este conservată în criptele canalului cervical, la nulipare timp de mai multe ore, pe cînd la multipare cu rupturi perineale lichidul spermatic se pierde mai repede. Orice mişcare pelviană, ocazionată de aşezare sau de ridicare, favorizează o pierdere mai mare de lichid spermatic. Cantitatea intravaginală de lichid spermatic este determinată şi de conduita bărbatului. Pierderea este mai mare dacă se prelungeşte menţinerea penisului în vagin după ejaculare, iar dacă se continuă penetrarea activă după ejaculare pierderea este importantă şi nu mai are loc acumularea spermei în vagin. Aşadar, eficacitatea rolului funcţional al vaginului în reproducere depinde nu numai de factorii anatomici ai vaginului şi de poziţia coitală, dar şi de tehnica coitală inadecvată a partenerului.

Un rol important în reproducere îl deţine şi mediul vaginal, care poate deveni nociv spermatozoizilor, în cazul contaminării cu diverşi agenţi infecţioşi. Prin utilizarea unei capsule telemetrice pentru studierea pH-ului s-a putut constata că obişnuit vaginul nu constituie un mediu ostil pentru spermatozoizi, aşa cum s-a crezut în mod greşit, deoarece, în decurs de 8 sec.

de la pătrunderea spermei în vagin, pH-ul vaginal creşte de la 4,3 la 7,2 (2). Acest proces de tamponare rapidă este întrevăzut ca un mecanism protector pentru spermatozoizi, care sînt imobilizaţi în mod ireversibil la pH sub 5. Dealtfel studii întreprinse pe cupluri infertile au evidenţiat uneori, după ejaculare, valori ale pH-ului vaginal sub 6. Deosebit de interesantă este constatarea că, în absenţa spermei (în cazul utilizării condomului), pH-ul vaginal se menţine sub 4 în timpul orgasmului femeii.

Dificultăţile efectuării studiilor pe uter explică numărul redus de date referitoare la fiziologia uterină în cursul actului sexul. În timpul fazei de excitaţie uterul în întregime se ridică din micul bazin în marele bazin şi, în acelaşi timp, colul este deplasat din poziţia sa iniţială normală într-o poziţie apropiată de orificiul vaginal. Prin ridicarea uterului colul formează, împreună cu pereţii vaginali anteriori şi posteriori, o cavitate anatomică în fundul canalului vaginal, care va reţine lichidul spermatic. La începutul fazei de rezoluţie uterul aflat în poziţie înaltă revine rapid în poziţia de repaus, determinînd plonjarea colului în cavitatea plină cu lichid spermatic. Revenirea colului la poziţia iniţială se face mai lent, în circa 5—10 min.

Răspunsul colului uterin la stimulul sexual este limitat la faza de rezoluţie şi este mai evident la nulipare. Imediat după experienţa orgasmică se produce o dilataţie minimă a orificiului extern al colului, urmată de constricţie lentă în decurs de 20—30 minute după începutul fazei de rezoluţie. Acest proces nu mai are loc la femeia care a suferit leziuni cervicale obstetricale. S-a sugerat că deschiderea orificiului colului în timpul fazei de rezoluţie poate avea semnificaţie clinică, această reacţie putînd facilita accesul spermatozoizilor în cavitatea uterină.

Răspunsul corpului uterin la creşterea tensiunii sexuale are la bază două procese majore şi anume congestia vasculară şi miotonia. Prin amplasarea de electrozi în uter şi în muşchii abdominali s-a înregistrat o excitabilitate uterină progresivă, începînd cu faza de excitaţie, ajungînd în faza orgasmică la contracţii musculare regulate, care dispar în timpul fazei de rezoluţie. Contracţiile pornesc de la fundul uterului, progresează în zona mediană şi se termină în regiunea cervico-istmică. Ele sînt întrucîtva analoage cu contracţiile musculare din timpul travaliului, dar sînt mai puţin ample şi mai rare. Contracţiile apar la 2—4 sec. de la începutul experienţei orgasmice şi continuă neregulat şi cu intensitate din ce în ce mai slabă după experienţa orgasmică.

Coitul determină congestie vasculară importantă a organului genital, tradusă prin creşterea de volum a uterului în timpul actului sexual şi îndeosebi în cursul fazei de excitaţie şi al fazei în platou, mai ales cînd acestea sînt lungi şi cînd femeia este multipară. Uterul reacţionează specific la stimulul sexual eficace, la fel ca vaginul şi labiile mici, prin creşterea netă a volumului său, datorită congestiei vasculare. Durerile genitale simţite de femeie în urma unei excitaţii sexuale prelungite sînt de cele mai multe ori datorate congestiei importante a organelor pelvine.

În ceea ce priveşte rolul uterului în reproducere, s-a vorbit ades de aspirarea conţinutului seminal de către uter în timpul orgasmului, teorie infirmată de unii autori, care susţin că contracţiile orgasmice ale uterului sînt expulzive, neavînd, deci caracter aspirativ. Alţi autori (12), utilizînd o pilulă radiotelemetrică pentru studierea presiunii intrauterine, au relatat modificări ale contractilităţii şi presiunii intrauterine în timpul orgasmului, urmate de o scădere bruscă la o presiune negativă. Aceste modificări ale presiunii uterine şi vaginale pot facilita transportul spermatozoizilor în cavitatea uterină. S-a susţinut adeseori că orgasmul femeii nu este esenţial pentru concepţie şi că, în realitate, transportul spermatozoizilor este ajutat de prezenţa prostaglandinelor seminale, fiind ştiut că sperma de om este sursa naturală cea mai bogată în prostaglandine. Experienţele efectuate pe om exclud acţiunea acestor substanţe, care nu au acţiune atît de rapidă.

Orgasmul feminin. Explorările întreprinse pe om în cursul ciclului sexual au urmărit, între altele, şi stabilirea de criterii obiective pentru orgasmul femeii şi cel al bărbatului. La om şi mamifere au fost propuse pentru orgasm următoarele criterii fiziologice: 1) modificări ale tensiunii musculare (incluzînd contracţiile vaginului şi uterului); 2) modificări ale tensiunii arteriale, ritmului respirator şi ritmul cardiac; 3) modificări hormonale; 4) emiterea de sunete (la mamifere) (15).

În literatura medicală, semnificaţia orgasmului este interpretată diferit la cele două sexe, în sensul că orgasmul bărbatului este socotit esenţial pentru concepţie, dată fiind asocierea sa strînsă cu ejacularea şi, deci, cu emisiunea spermei, în timp ce orgasmul femeii nu este considerat necesar pentru realizarea concepţiei, deşi, dacă excludem procesul ejaculator care lipseşte la femei, în timpul experienţei sale orgasmice au loc fenomene comparabile cu ale bărbatului, care facilitează transportul spermatozoizilor.

Orgasmul este o expresie psihofiziologică, ce se desfăşoară într-un context psiho-social. Din punct de vedere psihologic este o percepţie subiectivă a reacţiei fiziologice maxime la stimulul sexual şi se traduce printr-o senzaţie paroxistică de plăcere. Din punct de vedere fiziologic este un episod scurt de relaxare fizică congestivă şi musculară, ca răspuns la stimulul sexual eficient.

Experienţa orgasmică a femeii a fost înregistrată obiectiv cu ajutorul tehnicilor fiziologice, fără a se investiga în acest timp şi expresia subiectivă, psiho-senzorială, a orgasmului. În momentul orgasmului se constată creşteri evidente ale tensiunii musculare în tot corpul. Pe lîngă contorsiunea muşchilor feţei, se remarcă contracţia involuntară a muşchilor gîtului, braţelor şi mîinilor (spasm carpo-pedal), precum şi contracţii conştiente ale muşchilor striaţi ai feselor şi abdomenului, în scopul creşterii tensiunii musculare. Debutul fiziologic al orgasmului este semnalat de contracţia organelor genitale interne, prima fiind platforma orgasmică situată în treimea externă a vaginului, care se contractă ritmic, spaţiile între contracţii fiind de 0,8 sec. în timpul primelor trei-şase contracţii, o durată egală cu contracţiile ejaculatorii ale bărbatului. Cu cît contracţiile durează mai mult, cu atît intervalele între ele devin mai lungi. Contracţiile orgasmice ale uterului pot începe în acelaşi timp cu cele ale platformei orgasmice, dar intensitatea lor creşte lent şi revenirea se face prin contracţii neregulate. Uneori se produc contracţii ale sfincterelor externe — rectal şi uretral. Sînii nu prezintă un răspuns specific imediat după orgasm, dar s-a observat detumescenţa rapidă a areolelor vasocongestionate, cu plisarea lor, aspect care survine numai în timpul orgasmului. Lipsa de plisare şi detumescenţa lentă a areolelor sînt o dovadă că orgasmul nu s-a produs. Roşeaţa cutanată, care se întinde pe suprafaţa corpului, atinge maximul de intensitate şi repartiţia cea mai importantă în momentul expresiei orgasmice.

Subiectiv, orgasmul începe printr-o senzaţie de suspendare sau de oprire, care durează o clipă, şi este urmată imediat de conştiinţa intensă a senzualităţii, localizată la început în regiunea clitorisului şi apoi iradiată în partea superioră a pelvisului. A fost descrisă, de asemenea, pierderea simultană a acuităţii senzoriale, în funcţie de intensitatea şi durata experienţei orgasmice. Senzaţia pelvină şi clitoridiană, intensă din cursul primei etape subiective a orgasmului, a fost relatată de unele femei ca fiind concomitentă cu senzaţia de pierdere sau de expulzie de lichid. În cea de a doua etapă de progresiune subiectivă a orgasmului se instalează o senzaţie difuză de căldură, care cuprinde specific zona pelvisului, apoi se răspîndeşte în tot corpul. În cea de a treia fază, finală, există o senzaţie de contracţie, cu centrul în vagin şi în partea inferioară a pelvisului, senzaţiile fiind descrise uneori ca pulsaţii pelvine. De fapt, numai în cea de a treia etapă s-a putut stabili o corelaţie pozitivă între răspunsul orgasmic subiectiv şi cel obiectiv. Din observaţiile efectuate pe un număr mai mare de femei, s-a dedus că în mod normal durata şi intensitatea orgasmului sînt de cinci-opt contracţii puternice ale platformei orgasmice. În cazul producerii unui număr mai mare de contracţii (8—12), experienţa orgasmică este socotită intensă, iar cînd se produc doar trei-cinci contracţii, ea este considerată moderată sau slabă, excepţie făcînd femeile în perioada menopauzei. S-a încercat stabilirea unui paralelism între expresia psiho-senzorială a orgasmului la femeie şi la bărbat. La femeie spasmul iniţial al platformei orgasmice precedă cu cîteva secunde începutul contracţiilor regulate. La fel, bărbatul simte iminenţa ejaculării, pe care nu o mai poate controla, dar mai trec cîteva secunde pînă ce lichidul seminal apare la nivelul meatului uretral. Astfel, senzaţia caracterului inevitabil al ejaculării la bărbat poate avea un echivalent în identificarea subiectivă de către femeie a debutului orgasmului.

Din punct de vedere cardio-respirator actul sexual este însoţit de modificări tensionale şi ale ritmului cardiac, precum şi de modificări repiratorii, care se accentuează în momentul orgasmului. Astfel, numărul pulsaţiilor, care creşte în funcţie de creşterea tensiunii sexuale, ajunge în timpul experienţei orgasmice la 110—180 de bătăi pe minut, iar presiunea arterială sistolică creşte cu 30—80 mm Hg şi cea diastolică cu 20—40 mm Hg. În timpul actului sexual creşte ventilaţia pulmonară (30), în timpul orgasmului găsindu-se valori maxime ale ratei respiratorii (60/min.) şi ale minut-volumului (pînă la 50 l). Alţi autori au găsit la ambele sexe hiperventilaţie marcată după orgasm (11).

Modificările electroencefalografice, urmărite în timpul masturbării şi al experienţei orgasmice, au permis descrierea a patru faze (30): 1) simultan cu începutul stimulării, creşterea treptată a activităţii rapide cu voltaj scăzut, emanînd în special din ariile temporale; 2) în momentul climaxului, la ambele sexe, încetinirea activităţii electrice, cu creşterea voltajului la trei unde pe secundă, combinat cu descărcări musculare ritmice alternative; 3) reapariţia activităţii rapide cu voltaj scăzut după climax, cu suprapunerea descărcării musculare ritmice clonice alternative; 4) revenirea treptată la aspectul de repaus. Trăsătura cea mai importantă o constituie tensiunea extremă, exprimată prin reacţia corpului şi rigiditatea musculară, care apare în punctul convulsiei, punctul de plecare al eliberării bruşte a acestor tensiuni. Analogia cu convulsia este interesantă clinic, întrucît la femei cu epilepsie s-a relatat declanşarea crizelor comiţiale în timpul orgasmului. S-au mai descris aspecte electroencefalografice legate de coit, după implantarea unor electrozi profunzi şi de suprafaţă (19). Răspunsul cel mai caracteristic la coit şi la stimularea erotică a fost apariţia complexului vîrf-undă lentă, cu suprapunerea activităţii rapide din regiunea profundă septală. La femei cu epilepsie, introducerea în creier de acetilcolină şi noradrenalină în cantităţi mici a determinat sistarea temporară a crizelor convulsive, concomitent cu creşterea plăcerii, culminînd cu orgasme multiple. S-a sugerat existenţa corelaţiilor strînse între activitatea din regiunea septală şi răspunsul la plăcere.

Reacţiile sexuale ale femeii au fost analizate şi în diverse stări fiziologice, ca de exemplu în timpul menstrelor, în timpul sarcinii sau în raport cu vîrsta.

Majoritatea autorilor interzic activitatea sexuală în timpul menstrelor, sub motiv că ea poate dăuna fizic femeii. După unii autori, nu ar fi o contraindicaţie fizică pentru coit în această perioadă, desfăşurarea activităţii sexuale depinzînd mai curînd de relaţiile dintre parteneri şi de consideraţii de ordin estetic, în cazul unui flux menstrual abundent. S-a observat chiar că unele femei sînt interesate de actul sexual în timpul ciclului menstrual. Multe dintre ele afirmă că experienţa sexuală (coit sau masturbare) produce o creştere temporară a fluxului sanguin, primele porţiuni ale lichidului menstrual fiind expulzate sub presiune.

Erotismul femeii în cursul sarcinii şi efectele, posibil nocive, ale coitului în această perioadă nu au fost suficient studiate. În cursul celui de al doilea şi al treilea trimestru, s-a notat la femeia gravidă creşterea intensităţii senzaţiilor subiective în timpul experienţei orgasmice. Sexualitatea femeii poate creşte sau scădea în timpul sarcinii, în funcţie de o varietate de factori. În genere, femeia care a avut libido scăzut înainte de sarcină nu simte nevoia coitului în perioada sarcinii. La femeia nulipară, în primul trimestru al sarcinii, congestia venoasă a sînilor, ca răspuns la stimulul sexual, este mai puternică decît înainte de sarcină, determinînd o senzaţie de disconfort şi scăzînd uneori apetitul sexual. *Post partum* la femeia care alăptează s-a observat în timpul activităţii coitale sau automanipulative, ca răspuns la stimulii sexuali, eliminarea laptelui în jeturi necontrolate. Sarcina în sine produce o creştere însemnată a vascularizării viscerelor situate în pelvis. Se înţelege că orice răspuns fiziologic la stimulul sexual va creşte şi mai mult congestia pelviană masivă. În primele două trimestre ale sarcinii s-au observat perioade de interes sexual excesiv, fie pentru activitatea coitală, fie pentru masturbare. Tot în cursul primelor trimestre, experienţa orgasmică poate fi însoţită de crampe sau dureri, survenite de-a lungul liniei mediane a bazinului. Contracţiile platformei orgasmice au putut fi înregistrate, ca o evidenţă a experienţei orgasmice în primul şi cel de al doilea trimestru al sarcinii. În decursul celui de al treilea trimestru, din cauza congestiei puternice a platformei orgasmice din treimea externă a vaginului, canalul vaginal fiind în întregime edemaţiat, experienţa orgasmică apare slabă la observaţia directă, deşi femeia simte subiectiv răspunsul contractil al platformei orgasmice. În trimestrul al treilea al sarcinii şi mai ales în ultimele săptămîni care precedă naşterea, uterul, în loc să se contracte regulat în timpul experienţei orgasmice, poate suferi un spasm tonic, în care timp bătăile cordului fetal se răresc. Trebuie ţinut seama de faptul că în această perioadă uterul este foarte iritabil, mai ales la nulipare şi că asocierea contracţiilor regulate uterine din timpul experienţei orgasmice poate fi riscantă. De aceea, unii autori au ridicat problema efectului nociv al coitului, prin posibilitatea inducerii travaliului prematur de către orgasmul matern.

În *post partum*, femeia este capabilă fiziologic să revină la activitatea coitală foarte curînd după naştere, în funcţie dealtfel de conjunctură şi de starea psihologică. Cît priveşte interdicţia raporturilor sexuale după naştere, părerile sînt împărţite. Timp de două săptămîni după naştere, uterul dilatat rămîne un organ abdominal.

Scurgerea sîngelui, provenită din implantația placentei pe peretele uterului, continuă două săptămîni. Din punct de vedere fiziologic nu ar mai exista o contraindicație pentru coit, în cazul încetării scurgerii sîngelui vaginal și după cicatrizarea inciziilor sau a rupturilor orificiului vaginal. Se consideră că perioadele de interdicție a raporturilor sexuale, stabilite de majoritatea autorilor la șase săptămîni înainte și șase săptămîni după naștere sînt arbitrare și pot pune la încercare fidelitatea bărbatului.

Capacitatea sexuală a femeii în timpul menopauzei și după menopauză a fost puțin studiată. Pe măsura înaintării în vîrstă, intensitatea reacțiilor fiziologice și răspunsul anatomic la stimulul sexual eficace scad progresiv. În timpul coitului, răspunsul clitoridian rămîne același, chiar la femei de 70—80 de ani, în schimb reacțiile labiilor mari și mici reflectă modificările involutive. Reacția de elevare a labiilor mari, ca răspuns la tensiunea sexuală, este alterată prin pierderea țesutului adipos. Scade reacția sexuală de congestie a labiilor mici, concomitent cu scăderea activității secretorii a glandelor Bartholin. Datorită suspendării activității hormonilor ovarieni, vaginul suferă modificări specifice, pereții se subțiază, își pierd aspectul rugos, plisat și capătă o culoare roz. Canalul vaginal se scurtează și se strîmtează, ajungînd după 60 ani la 4,5—6 cm lungime și 1—1,5 cm lărgime, spre deosebire de femeia matură, la care dimensiunile normale sînt de 7—8 cm și, respectiv, 2 cm. După menopauză, procesul de lubrifiere a vaginului din faza de excitație diminuează semnificativ și se produce mai încet, excepție făcînd femeile care au avut o viață sexuală regulată, la care lubrifierea poate decurge normal. Dezvoltarea platformei orgasmice în treimea externă a vaginului survine la toate vîrstele, dar intensitatea ei se reduce cu vîrsta. Faza orgasmică sau contracțiile platformei orgasmice au loc la fel ca la femeia tînără, numai că durata lor este mai scurtă, iar numărul contracțiilor se situează între trei și cinci. Uterul suferă și el fenomene de involuție, deoarece la femeia la menopauză nu se constată mărirea uterului ca urmare a congestiei locale. În primii ani după menopauză multe femei evită coitul, care poate fi extrem de dureros în timpul penetrării penisului. Prelungirea raportului poate produce senzații de arsuri vaginale, dureri pelviene și chiar dureri și arsuri urinare. Aceste simptome de dispareunie și disurie rezultă din subțierea pereților vaginali, reducerea lubrifierii mucoasei vaginale și iritația mecanică a vezicii urinare și a uretrei. Contracțiile uterine în timpul orgasmului pot deveni și ele dureroase în urma carenței de hormoni ovarieni. Cu toate aceste inconveniente, femeia în vîrstă este capabilă de realizări sexuale care să atingă nivelul răspunsului orgasmic, una dintre condiții fiind și menținerea unei activități sexuale regulate. Starea psihică contribuie, de asemenea, la persistența dorinței sexuale și la posibilitatea realizării actului sexual.

Reacțiile sexuale ale bărbatului

Ca și la femeie, reacția bărbatului la creșterea tensiunii sexuale nu se limitează numai la organele de reproducere, ci semnele fizice care traduc tensiunea sexuală se extind în întreg organismul. Aceste reacții extragenitale la stimulul sexual eficient cuprind un proces congestiv foarte întins, superficial și profund, creșterea tensiunii musculare — localizată și generalizată — reacții cardio-respiratorii și sudorații.

Apariția pe corp a roșeții sexuale de tip maculopapulos este o dovadă a nivelului tensiunii sexuale, dar intensitatea ei poate fi influențată atît de factori psihologici, cît şi de factori de mediu.

Miotonia devine sesizabilă clinic începînd cu sfîrşitul fazei de excitaţie şi se traduce prin contracţii involuntare, regulate sau spasmodice. În funcţie de poziţia coitală superioară sînt solicitaţi muşchii voluntari ai trunchiului, bazinului şi extremităţilor, pe cînd în decubit dorsal se produce frecvent spasmul involuntar al muşchilor striaţi ai mîinilor şi picioarelor (spasm carpo-pedal).

Reacţiile cardio-respiratorii sînt asemănătoare cu cele descrise la femeie. Hiperventilaţia este însemnată în timpul fazei orgasmice, cînd rata respiratorie ajunge pînă la 60/min, iar minut-volumul, la aproximativ 50 l. Unii autori au găsit rata respiraţiei de 41/min. înainte de ejaculare şi 30/min. după aceea, iar minut-volumul, 30 l înainte de ejaculare şi 44 l după aceea. Ritmul cardiac creşte în timpul coitului, paralel cu creşterea tensiunii sexuale, atingînd în faza orgasmică 110—180 de bătăi/min. Presiunea sanguină, înregistrată în timpul actului sexual la indivizi normali, creşte în timpul orgasmului cu 40—100 mm Hg pentru presiunea sistolică şi cu 20—50 mm Hg pentru cea diastolică. Aceste observaţii, de deosebit interes clinic, aduc în discuţie reacţiile posibile ale bolnavilor cu afecţiuni cardio-vasculare la stimulul sexual. Studii ECG, efectuate pe pacienţi „postcoronarieni" în timpul coitului, au demonstrat posibilitatea revenirii lor treptate la o viaţă sexuală normală; de asemenea, s-a dovedit că administrarea unui β-blocant (Propranolol), cu una-două ore înainte, poate reduce semnificativ creşterea presiunii sistolice în timpul activităţii sexuale. Nu se cunosc însă efectele preparatului la hipertensivi şi la cei cu boală coronariană.

La mulţi bărbaţi se constată o reacţie involuntară de transpiraţie imediat după ejaculare, mai marcată în regiunea plantelor şi a palmelor. Uneori reacţia sudorală survine rapid, chiar în timpul ultimelor contracţii ejaculatorii.

Reacţiile genitale la stimulul sexual implică participarea organelor genitale externe (penis, scrot şi testicule) şi a organelor genitale interne (glandele sexuale accesorii ale reproducerii).

Întrucît în faza de excitaţie primul răspuns fiziologic al bărbatului la stimulul sexual eficace este erecţia penisului, înainte de a trece în revistă răspunsurile sexuale în decursul celor patru faze ale ciclului sexual, amintim cîteva noţiuni de fiziologie a erecţiei, absolut necesare pentru înţelegerea comportării normale şi patologice a bărbatului în cursul ciclului sexual.

Erecţia este un proces reflex, asupra căruia controlul voluntar este puţin eficace. La om erecţia este în funcţie de înţelegerea semnalelor aferente în centrii erecţiei (dorso-lombari şi sacrali), de integritatea nervilor autonomi ai penisului, de normalitatea ţesuturilor erectile şi de irigaţia sanguină adecvată. Influenţele cerebrale nu sînt obligatorii pentru producerea erecţiei, ele avînd uneori chiar efect inhibitor. Există două categorii de stimuli capabili să provoace erecţia: stimuli psihogeni (auditivi, vizuali, olfactivi, gustativi, tactili şi imaginativi), care determină erecţia prin stimularea centrilor erotici ai creierului, şi stimuli reflexogeni, care produc erecţie prin stimularea exteroceptivă a organelor genitale, sau prin stimuli interoceptivi cu punct de plecare în vezica urinară sau rect. Majoritatea erecţiilor reflexogene apar în somn, cel mai adesea cînd vezica este plină (42).

Impulsurile nervoase eferente pentru erecţie provin la om din fibrele parasimpatice ale rădăcinilor spinale sacrate (S_2—S_4). Aceleaşi rădăcini spinale dau fibre eferente şi pentru muşchiul vezicii urinare, colonul distal şi rect, controlînd erecţia, micţiunea şi defecaţia. Se ştie în prezent că şi rădăcinile nervoase care au originea deasupra nivelului măduvei sacrate (D_{12}—L_2) pot avea rol în iniţierea erecţiei (33). Se presupune că influxul venit din această zonă poate media erecţia psihogenă în cazuri de distrugere completă a măduvei sacrate.

Precizarea rolului centrilor spinali ai erecţiei la om a fost posibilă în urma studiilor efectuate pe bolnavi cu leziuni medulare situate la diverse niveluri. În cazul secţiunilor transversale ale măduvei deasupra centrilor sacraţi, erecţiile reflexogene apar în întregime pe baza reflexului sacrat. Distrugerea bilaterală a nervilor ruşinoşi duce la impotenţă totală, eliminînd calea eferentă a arcului reflex, iar leziunile medulare joase ale neuronilor motori medulari au ca urmare menţinerea erecţiilor numai după stimularea psihică. Este de menţionat că centrii sacraţi ai erecţiei sînt influenţaţi atît de impulsuri cu originea în centrii nervoşi superiori, cît şi de impulsuri venite pe calea nervilor ruşinoşi interni, pe cînd centrii dorso-lombari nu primesc impulsuri directe de la centrii reflexogeni. S-a observat că nervii autonomi dorso-lombari conţin deopotrivă fibre constrictoare (adrenergice) şi fibre vasodilatatoare (colinergice). Faptul că excitarea acestor nervi produce un răspuns pozitiv poate fi datorit stimulării simultane a fibrelor antagoniste. Este de asemenea posibil ca efectul stimulator erectil al factorilor psihici de natură erotică să se datoreze acţiunii selective asupra componentei vasodilatoare. Rolul centrilor nervoşi superiori asupra erecţiei a putut fi mai bine studiat pe maimuţe. Datele izolate şi incomplete obţinute la om sînt prezentate în subcapitolul „Comportamentul reproductiv la bărbat“.

Deosebit de importantă este cunoaşterea mecanismelor locale răspunzătoare de tumescenţa penisului. Trecerea penisului din stare de flaciditate în stare erectilă este în esenţă un fenomen vascular. Ramurile terminale ale arterelor ruşinoase interne duc sîngele la ţesuturile erectile ale penisului, constituite din cei doi corpi cavernoşi, situaţi pe partea dorsală a penisului, şi din corpul spongios, care înconjură uretra peniană. Ţesutul erectil constă din sisteme neregulate, spongioase, de spaţii vasculare, dispersate între artere şi vene. Cînd penisul este flasc spaţiile vasculare conţin foarte puţin sînge şi sînt virtual colabate. În momentul erecţiei, consecutiv deschiderii anastomozelor între arteriole şi spaţiile vasculare din ţesuturile erectile, spaţiile vasculare se transformă în cavităţi largi, pline cu sînge sub presiune. S-a descris prezenţa unor formaţii valvulare, care conţin musculatură netedă, localizate la anastomoza dintre arteriole şi spaţiile vasculare (6). Valvulele sînt sub controlul sistemului nervos autonom, şi anume al fibrelor provenite din centrii erectili (sacraţi şi dorso-lombari). În momentul transmisiei impulsurilor pentru erecţie valvulele se relaxează, permiţînd ca un volum mai mare de sînge să pătrundă în spaţiile vasculare. În astfel de cazuri, rata fluxului arterial este temporar mai mare decît rata fluxului venos, avînd drept consecinţă creşterea diametrelor penisului. Valvulele se găsesc şi în venele de drenaj ale ţesutului erectil, ceea ce face să se presupună că valvulele venoase se contractă cînd cele arteriale se dilată, promovînd turgescenţa penisului prin scăderea fluxului venos.

Mecanismul de detumescenţă a penisului nu este bine cunoscut, în sensul că nu se ştie dacă se datorează scăderii impulsurilor colinergice vasodilatatoare sau impulsurilor vasoconstrictoare. S-a presupus că detumescenţa produsă după ejaculare se datorează impulsurilor simpatice, care facilitează emisiunea spermei. Persistenţa acestor impulsuri după ejaculare ar explica existenţa perioadei refractare dintre ejaculare şi posibilitatea unei noi erecţii după un interval scurt de timp. În cazuri patologice, ca de exemplu în priapism, detumescența penisului nu mai are loc, deși lipsesc stimulii sexuali.

Faza de excitație la bărbat se caracterizează prin apariția erecției, care poate avea loc în prezența unei tensiuni sexuale minime. La tineri, erecția completă se produce rapid, la 3—5 sec. de la debutul stimulării sexuale. Erecția penisului poate fi prelungită prin intensificarea sau modificarea tehnicilor de stimulare, sau poate fi suprimată printr-o diversitate de stimuli psiho-senzoriali (zgomot brusc, factori de anxietate, teamă, rușine etc.).

Erecția penisului este completă în timpul fazei de excitație. Se mai remarcă totuși o ușoară creștere vasocongestivă a diametrului penisului în apropierea fazei orgasmice sau ejaculatorii, tumescență care cuprinde coroana glandului. Paralel, se poate produce și schimbarea de culoare a glandului spre roșu-violaceu, datorită stazei sanguine. În cursul fazei orgasmice contracțiile ejaculatorii pun în mișcare uretra peniană în toată lungimea sa, pentru a împinge lichidul spermatic spre meatul uretral. Au fost cronometrate intervalele contractile ale penisului, constatîndu-se existența unui ritm asemănător cu cel al platformei orgasmice a femeii. Contracțiile expulzive ale penisului au loc la interval de 0,8 secunde, iar după primele trei-patru contracții expulzive se produce reducerea, atît a frecvenței contracțiilor, cît și a forței de expulzie.

Detumescența penisului în timpul fazei de rezoluție se desfășoară în două etape. Prima etapă de involuție are loc la începutul perioadei refractare a fazei de rezoluție și reduce penisul la dimensiuni de aproape o dată și jumătate față de cele din stare de flaciditate. Această primă fază de detumescență survine extrem de rapid, în schimb cea de a doua fază, care redă dimensiunile normale ale penisului, se instituie lent și durează și după terminarea fazei refractare. Rapiditatea involuției totale a erecției penisului depinde de intensitatea stimulilor externi. Dacă penisul este retras din vagin imediat după experiența ejaculatorie sau dacă în timpul fazei de rezoluție există subiecte de discuție sau preocupări de alt ordin decît cel sexual, cea de a doua etapă de involuție se produce rapid.

Uretra peniană participă și ea la tensiunile sexuale, prin alungirea ei în timpul erecției, iar în timpul progresiunii spre faza în platou lumenul uretrei se mărește de două-trei ori. La sfîrșitul fazei în platou se produce și distensia superioară a bulbului uretral. Distensia rapidă a bulbului uretral este patognomonică pentru orgasmul iminent. Meatul uretral devine ușor beant în faza de excitație, dar nu se modifică în timpul fazei orgasmice.

Scrotul și testiculele răspund și ele la stimularea sexuală prin congestie localizată și prin creșterea miotoniei. Morfologic scrotul este omologul labiilor mari. În timpul fazei de excitație tegumentele scrotale se îngroașă, datorită congestiei și contracției fibrelor musculare ale dartosului. Sacul scrotal, astfel contractat, formează un suport pentru deplasarea în sus a testiculelor, care are loc la sfîrșitul fazei de excitație.

Procesul de ridicare a testiculelor spre perineu este datorit scurtării cordoanelor spermatice prin acțiunea contractilă, involuntară, a mușchiului cremasterian. Cînd tensiunea sexuală progresează spre faza orgasmică, ridicarea testiculelor continuă pînă ajunge în apoziție strînsă cu perineul. Se pare că ridicarea testiculelor are o importanță fiziologică deosebită, întrucît dacă această migrare lipsește, experiența ejaculatorie a bărbatului este incompletă. În cazul migrării parțiale a testiculelor presiunea ejaculatorie este redusă, fapt care a fost observat la bărbați după 50 de ani. Testiculele răspund la creșterea tensiunii sexuale și prin mărirea observabilă a volumului lor, în cursul fazei în platou ajungînd la o creştere de 50%. În timpul fazei de rezoluţie, sacul scrotal se destinde, pliurile scrotale reapar şi testiculele, parţial ridicate, coboară în scrot.

Orgasmul bărbatului (ejacularea). Ejacularea este rezultatul unei acţiuni reflexe simpatice, al cărei centru este situat între segmentele medulare D_{12} şi L_2. Calea eferentă trece prin ganglionul simpatic şi de-a lungul nervului presacrat al plexului pelvin la toate organele pelviene, inclusiv la organele genitale, furnizînd fibre motorii muşchilor netezi ai organelor tractului genital: epididim, canale deferente, vezicule seminale, prostată. Calea eferentă furnizează şi fibre motorii sfincterului posterior al vezicii urinare.

Experienţa orgasmică masculină are ca expresie fiziologică expulzarea lichidului spermatic din organele accesorii în uretra prostatică şi progresiunea lichidului seminal sub presiune de-a lungul uretrei peniene, pînă la meatul uretral.

În desfăşurarea procesului ejaculator se disting două etape. În prima etapă ejacularea este determinată de contracţiile organelor accesorii, debutînd cu vasele eferente ale testiculului, epididim, canal deferent, vezicule seminale şi prostată. Iniţial, lichidul spermatic provine din expulzia repetată a lichidului prostatic în uretra prostatică. Secreţia expulzivă a prostatei este provocată de contracţii regulate ale acesteia, care au putut fi dealtfel înregistrate obiectiv. Îi urmează, în ordine succesivă, secreţia ampulei provenită din canalul deferent, care ajunge în uretra prostatică concomitent cu conţinutul veziculelor seminale. Paralel cu acumularea lichidului seminal în uretra prostatică se produce expansiunea involuntară a bulbului uretral, a cărui capacitate se dublează sau se triplează. La începutul ejaculării, sfincterul intern al vezicii se închide, împiedicînd refluarea lichidului spermatic în vezică şi totodată reţinînd urina în vezică în timpul ejaculării.

În cea de a doua etapă a ejaculării se produce relaxarea sfincterului extern al vezicii, care permite lichidului seminal să ajungă în bulbul destins şi în uretra peniană. Plasma seminală este împinsă din uretra prostatică în cea peniană, graţie contracţiei musculaturii perineale, muşchilor bulbo-spongios, ischio-cavernos, şi sfincterului uretrei, la care se asociază şi contracţiile bulbului uretral. Primele două-trei contracţii ejaculatorii ale uretrei peniene sînt puternice, putînd proiecta lichidul seminal la o distanţă de 30—60 cm de meatul uretral. Sub vîrsta de 30 de ani ejaculările se pot produce frecvent, perioadele refractare fiind foarte scurte.

Puţin înainte şi în timpul primei etape a ejaculării bărbatul nu poate să-şi controleze ejacularea. Această senzaţie subiectivă de inevitabilitate se produce cînd plasma seminală se acumulează în uretra prostatică. În timpul celei de a doua etape a ejaculării, de propulsie a lichidului seminal de la uretra prostatică pînă la meatul uretral, progresiunea subiectivă se face în două etape: o etapă de senzaţie contractilă, stimulată de contracţiile regulate ale sfincterului uretrei şi o etapă de apreciere subiectivă a volumului lichidului, în momentul expulzării sale sub presiune de-a lungul penisului. Primele două-trei contracţii expulzive ale uretrei peniene sînt puternic resimţite, pe cînd următoarele contracţii, aproape fără tensiune, sînt mai slabe ca intensitate. Primele contracţii puternice creează adesea un anumit grad de anestezie de-a lungul canalului, astfel că ultima parte a ejaculatului poate fi expulzată fără ca bărbatul să-şi dea seama. Se apreciază că, cu cît volumul lichidului seminal este mai mare (în cazul abstinenţei de cîteva zile), cu atît senzaţia de plăcere senzuală este mai mare. Dealtfel plăcerea bărbatului pare să fie mai intensă la prima ejaculare decît la a doua, care urmează imediat după terminarea perioadei refractare. Acest tip de reacţie subiectivă diferă de tipul de răspuns orgasmic înregistrat la femei, la care, după experienţe multiorgasmice, cea de a doua sau a treia experienţă orgasmică este mai plăcută, mai satisfăcătoare. Contrar experienţei orgasmice la femeie, care poate fi întreruptă de factori externi sau psihologici diverşi, experienţa orgasmică la bărbat, odată începută prin contracţiile organelor accesorii, nu mai poate fi, nici împiedicată, nici amînată.

Cînd bărbatul îmbătrîneşte, diferenţele de răspuns sexual interesează durata diferitelor faze ale ciclului sexual şi intensitatea reacţiilor fiziologice. Erecţia se face cu mai multă greutate, iar ejacularea se produce mai lent şi cu forţă expulzivă redusă, mai ales după vîrsta de 60 de ani. Perioada refractară a fazei de rezoluţie este mai lungă la bărbat după vîrsta de 50 de ani. Dacă există o frecvenţă satisfăcătoare a raporturilor conjugale, reacţiile sexuale normale se menţin un timp mai îndelungat. Din nefericire există insuficiente preocupări şi date ştiinţifice cu privire la sexualitatea bărbatului în perioada postclimacterică.

Efectele hormonale ale coitului

Ocitocina. Există numeroase dovezi care susţin că activitatea coitală este asociată cu eliberarea de ocitocină şi cu apariţia ei în sînge. Mult timp ocitocina a fost incriminată în producerea contracţiilor uterine, atribuindu-i-se un rol important în transportul spermatozoizilor. Studii experimentale au dovedit că manevrarea organelor de reproducere la mamifere, în cursul lactaţiei sau coitului, determină eliberare de ocitocină. Observaţii pe om au venit în sprijinul acestor afirmaţii. Apariţia ejecţiei lactate la femeie în timpul coitului şi antidiureza semnalată la bărbaţi după coit au determinat pe unii autori să susţină existenţa unor relaţii între eliberarea de hormon retrohipofizar şi activitatea sexuală. Determinări biologice ale ocitocinei în sîngele periferic, la femei care prezintă ejecţie lactată imediat după orgasm, au indicat prezenţa unei substanţe cu activitate asemănătoare ocitocinei, în cantităţi de 13—16 μ U/ml plasmă. La bărbat nu s-a putut dovedi existenţa ocitocinei legată de activitatea coitală (11).

Testosteronul. Studii experimentale au semnalat creşterea semnificativă a testosteronului plasmatic la iepurele mascul sub influenţa actului copulator. Efecte similare de creştere a concentraţiei hormonului masculin au fost observate şi în urma menţinerii masculului în prezenţa femelei. S-a presupus că la baza modificării hormonale există un reflex de eliberare a hormonilor gonadotropi hipofizari în cursul copulării, care determină creşterea testosteronului plasmatic. La om cercetări recente au atras atenţia asupra modificărilor nivelului androgenilor în raport cu activitatea coitală, în sensul creşterii nivelului testosteronului plasmatic în timpul actului sexual (14, 22). Deşi au fost evidenţiate variaţii diurne ale valorilor hormonale, rezultatele sînt socotite semnificative de autori, întrucît în timpul actului copulator s-au obţinut concentraţii mai crescute decît în repaus. Nu există încă explicaţii satisfăcătoare ale variaţiilor testosteronului plasmatic în condiţiile actului sexual, deoarece modificările hormonale nu sînt însoţite de modificări ale valorilor LH şi FSH. În interpretarea rezultatelor nu trebuie omis şi faptul că la individul normal se întîlnesc în mod obişnuit oscilaţii circadiene şi fluctuaţii periodice ale testosteronului plasmatic.

Catecolaminele. Este dovedită creşterea excreţiei de catecolamine în timpul stării emoţionale şi al excitaţiei sexuale. Studii pe voluntari de ambele sexe au arătat că stimularea vizuală prin filme cu subiect sexual determină creşterea nivelului urinar al adrenalinei şi noradrenalinei. Creşterile au fost semnificativ mai crescute la bărbaţi, ceea ce dovedeşte că bărbaţii sînt mai sensibili la stimulul sexual vizual. La bărbaţii cu impotenţă sexuală de natură psihică sau organică, stimulii sexuali vizuali au fost eficienţi, producînd creşterea concentraţiei de catecolamine urinare, ca şi la individul normal (37).

Fiziopatologia actului sexual

Fiziopatologia actului sexual la bărbat

Diagnosticul tulburărilor sexuale la bărbat este strîns legat de cunoaşterea mecanismelor comportamentale şi a proceselor fiziologice care stau la baza sexualităţii umane. Cunoştinţele actuale rezultă din studiile efectuate pe oameni sănătoşi, pe bărbaţi cu patologie sexuală şi din experienţele efectuate pe maimuţe.

Impotenţa sexuală, sau imposibilitatea bărbatului de a iniţia, a susţine şi a duce la sfîrşit actul coital, este un simptom funcţional, provocat de factori etiologici foarte diferiţi şi adeseori greu de depistat. Insuficienţa sexuală apare în toate perioadele de activitate sexuală a bărbatului şi are caractere diferite la tînăr şi la vîrstnic.

Răspunsul sexual al bărbatului şi ciclul sexual includ, după cum s-a arătat înainte, o serie de secvenţe: motivaţia sexuală (libido, impuls sexual), erecţia, intromisiunea cu mişcările copulatorii adecvate, ejacularea şi orgasmul. Activitatea sexuală este condiţionată de starea anatomică şi funcţională a organelor genitale (vascularizaţie, inervaţie, integritate anatomică).

În stări patologice dereglarea poate interesa toate etapele amintite, sau numai parte dintre ele. Dacă pentru realizarea coitului toate secvenţele sînt obligatorii, pentru fertilitate rolul important îl deţin erecţia, intromisiunea şi ejacularea. În cazul în care aceste condiţii sînt îndeplinite, capacitatea de procreare a bărbatului este asigurată, chiar în absenţa libidoului şi a orgasmului.

Pentru uşurarea expunerii vom analiza izolat dereglările fiecărei componente a răspunsului sexual, insistînd îndeosebi asupra tulburărilor de erecţie şi ejaculare. Avînd în vedere că reacţiile sexuale sînt înlănţuite şi interdependente, această separare este desigur artificială.

Tulburările libidoului. Lipsa impulsului sexual are consecinţe asupra fertilităţii cuplului numai în cazul în care antrenează suprimarea sau rărirea importantă a relaţiilor heterosexuale. Semnificaţia absenţei libidoului diferă în raport cu momentul instalării sale.

Absenţa *primară* sau constituţională a impulsului sexual este o entitate clinică puţin obişnuită în practica curentă şi deosebit de interesantă prin mecanismul său patogenic. Se însoţeşte de obicei de anorgasmie, constituind tabloul clinic al frigidităţii masculine. Interesant este faptul că frigiditatea se observă la bărbaţi sănătoşi, fertili, cu sexualizare şi potenţă normale. Pentru bărbatul frigid activitatea sexuală este lipsită de plăcere şi constituie o obligaţie familială, dar coitul se desfăşoară normal, încît nu există motiv de neînţelegere între parteneri. Aşa se explică de ce bărbatul nu se prezintă decît rareori la medic, fapt care ne îndreptăţeşte să presupunem că incidenţa acestor cazuri este mult mai mare decît se crede. Frigiditatea masculină a fost puţin studiată, iar cauzele afecţiunii sînt neelucidate. Deoarece nivelul hormonilor steroizi şi gonadotropi este de obicei în limite normale, este de presupus că la originea tulburărilor există un deficit funcțional sau o anomalie congenitală a unor structuri nervoase superioare — hipotalamice sau extrahipotalamice — implicate în integrarea comportamentului sexual în general și a motivației sexuale în special.

Alteori, pierderea libidoului se instalează în decursul vieții sexuale, fiind *secundară* unor afecțiuni organice sau neurogene și este însoțită de tulburări de erecție și ejaculare, avînd etiologie comună cu acestea. Trebuie reținută ideea că insuficiența sexuală periferică nu se asociază cu pierderea dorinței sexuale. Alterarea libidoului semnifică în primul rînd dereglări la nivelul mecanismelor nervoase superioare, indiferent de cauza care le-a provocat — surmenaj, stări de tensiune psihică, disfuncții hipotalamice sau tumori cerebrale.

Există situații în care, deși motivația sexuală este normală, nu se finalizează prin coit, satisfacția fiind obținută în absența partenerei, prin autosatisfacere (masturbare). În sfîrșit, o categorie aparte, care nu formează obiectul expunerii noastre, o constituie bărbații cu devierea impulsului sexual spre parteneri de același sex (homosexualitate).

Tulburările erecției. Insuficiența erectilă reprezintă manifestarea cea mai pregnantă a impotenței sexuale și poate fi totală (anerecție) sau parțială (erecție incompletă), definitivă sau temporară. Intromisiunea poate avea loc, dar are durată efemeră, erecția cedînd în momentul în care trebuie să fie eficace. Erecția este un act reflex produs prin stimularea centrilor sacrați medulari, de la nivelul cărora pornesc impulsuri de-a lungul nervilor parasimpatici (erigenți), care determină hiperemia activă a arterelor penisului, creșterea fluxului sanguin și tumescența corpilor cavernoși. Erecția este însă subordonată și centrilor nervoși superiori, factorii psihici putînd deopotrivă stimula și menține erecția sau să o deprime și/sau să o inhibeze. Dependența erecției de factorii psihici explică frecvența mare a dereglărilor sexuale la tineri cu labilitate vegetativă marcată, dublată de o componentă anxioasă. Timiditatea, teama de boli venerice, la care se adaugă lipsa de experiență, sînt factorii care determină pierderea cu ușurință a reflexului erectil. În atare situații, nu este vorba de o impotență reală, ci doar de o dereglare funcțională tranzitorie, fără substrat organic. În acest sens pledează persistența erecțiilor spontane, în special a celor din cursul somnului, care dovedesc că cel puțin centrii spinali ai erecției sînt intacți și funcționează normal, dacă sînt eliberați de inhibiția suprasegmentară.

În general, geneza insuficienței erectile trebuie căutată, fie la nivelul centrilor nervoși superiori, fie la nivelul sistemului nervos periferic (centri medulari și fibre nervoase postganglionare). Relațiile dintre leziunile medulare și erecție sînt cunoscute din studiile efectuate pe bolnavii cu leziuni ale măduvei spinării. În secțiuni totale ale măduvei situate deasupra centrilor sacrați se mențin erecțiile reflexogene, dar nu și cele asociate cu stimuli psihici. Distrugerea nervului rușinos intern duce la impotență totală. În schimb, impulsurile provenite din măduva toracală (D_{12}—L_1) pot media erecția psihogenă la cei cu distrugerea totală a măduvei sacrate. Dacă leziunile medulare sînt incomplete, se mențin ambele tipuri de erecție — reflexogenă și psihogenă. Este interesant faptul că la om simpatectomia bilaterală nu are efect important asupra funcției erectile (34). Se poate conchide că influxul din măduva lombară acționează sinergic cu cel presacrat, pentru a media erecția, și că, spre deosebire de centrii sacrați ai erecției, care sînt stimulați direct prin influxuri reflexogene și de la centrii superiori, centrii toraco-lombari primesc influxuri direct numai de la centrii nervoşi şi indirect stimuli reflexogeni. Cu alte cuvinte, în leziunile medulare capacitatea de a avea erecţii psihogene sau reflexogene este selectiv abolită, în funcţie de sediul leziunilor, inferior de măduva sacrată sau, respectiv, superior de neuronii motori.

Disfuncţia erectilă apare în diverse afecţiuni organice. A fost descrisă în afecţiuni medulare, ca de exemplu în *scleroza multiplă*. Nivelul leziunilor este determinat de anumite simptome, ca de pildă limitarea transpiraţiei la partea superioară a corpului. Absenţa transpiraţiei sub creasta iliacă dovedeşte localizarea leziunilor în măduva toraco-lombară, care cuprinde şi centrii erecţiei penisului. În *tabesul dorsal* deficitul erectil se datorează degenerării rădăcinilor spinale senzoriale, în special a celor din regiunea toraco-lombară. Leziunile nu interferează obligatoriu cu erecţia psihogenă, ci cu cea reflexogenă, motiv pentru care persistă reacţia sexuală la stimulii psihici, deşi erecţia reflexogenă este absentă (41).

Se cunoaşte de mult timp incidenţa crescută a tulburărilor sexuale în *diabetul zaharat*. Studii pe un număr mare de bolnavi au stabilit că insuficienţa erectilă apare la peste 50% din diabetici (9, 35). Incidenţa deficitului sexual nu a putut fi corelată cu durata, severitatea bolii sau felul tratamentului aplicat. De obicei libidoul nu este afectat. Insuficienţa erectilă este prima manifestare a bolii, constituind un semn patognomonic la adult, iar mai tîrziu se asociază şi tulburări de ejaculare. Caracteristică tulburării metabolice este incapacitatea ejaculatorie, determinată de ejacularea retrogradă. Cauza tulburărilor sexuale în diabet nu este bine cunoscută. Între factorii etiologici s-a incriminat factorul hormonal şi anume hipogonadismul determinat de insuficienţa gonadotropă hipofizară. Majoritatea autorilor nu sînt de acord cu această ipoteză, deoarece insuficienţa sexuală a fost observată şi la cei cu valori hormonale normale. Mai aproape de adevăr pare să fie ipoteza neuropatiei şi angiopatiei diabetice localizată în zona genitală. Neuropatia ar cuprinde sistemul nervos autonom, dovadă fiind asocierea la mulţi diabetici a tulburărilor sexuale cu semne de neuropatie (parestezii, dispariţia reflexelor profunde) (27). Angiopatia ar cuprinde, între altele, şi vasele mici ale ţesutului erectil, împiedicînd fluxul sanguin la acest nivel.

Virilitatea bărbatului este scăzută în *afecţiuni viscerale severe:* ciroză, afecţiuni cardio-pulmonare, hipertensiune malignă, afecţiuni renale cronice. În ultimii ani s-a acordat mai multă atenţie tulburărilor sexuale la bolnavii cu insuficienţă renală cronică. Patogenia tulburărilor sexuale nu este bine cunoscută, dar nu este imposibil, la fel ca şi în alte afecţiuni cronice, să se adauge şi un factor psihic, mai ales că s-au semnalat la aceşti bolnavi stări depresive şi chiar tulburări psihice severe. Într-un studiu efectuat pe 14 bărbaţi cu uremie, 50% aveau dereglări sexuale importante şi numai într-un singur caz dializa cronică a reuşit să restabilească funcţia sexuală normală (36). Întrucît s-au semnalat la bolnavii cu uremie cronică valori scăzute ale testosteronului plasmatic, unii autori au susţinut că pierderea libidoului, a potenţei şi apariţia ginecomastiei la unii uremici au la bază scăderea producţiei de testosteron (18). Sînt de asemenea cunoscute tulburările sexuale la bărbaţii cu afecţiuni arteriale ocluzive ale membrelor inferioare — claudicaţia intermitentă — şi în irigaţia defectuoasă a regiunii pelviene. Un exemplu tipic îl constituie ocluzia trombotică a bifurcării aortei (boala Leriche).

S-a menţionat înainte că una dintre condiţiile erecţiei normale este şi irigaţia normală a penisului. În anumite situaţii, deşi vascularizaţia periferică este păstrată, ţesuturile erectile nu sînt capabile să se destindă şi, deci, nu se mai pot acomoda la creşterea fluxului sanguin. Acest fenomen se produce în cazul ţesuturilor trombozate, sclerozate sau fibrozate, ca urmare a priapismului prelungit, fapt care poate duce la impotenţă. Un proces similar se întîmplă în senescenţă, cînd erecţia se pierde datorită sclerozei vaselor mici, trombozei şi sclerozei ţesuturilor erectile.

Afecţiunile endocrine determină deseori disfuncţii sexuale. Intensitatea lor este în funcţie de gravitatea bolii şi de glanda afectată, rolul important fiind deţinut de gonade şi de hipofiza gonadotropă, disfuncţiile celorlalte glande (tiroidă, suprarenală etc.) influenţînd indirect activitatea axului hipofizo-gonadic. Sînt menţionate în literatură tulburările sexuale din bolile Addison şi Cushing, din hipotiroidii şi tirotoxicoze. Deficitul sexual nu este total şi funcţia sexuală poate fi restabilită prin tratament hormonal adecvat, care corectează disfuncţia endocrină. Impotenţa este severă doar în formele înaintate sau în cazurile netratate. Cele mai importante tulburări sexuale survin în insuficienţa gonadică periferică datorită insuficienţei celulelor Leydig şi în afecţiunile hipofizei gonadotrope. Alături de insuficienţa hipofizară totală (panhipopituitarism), tumorile hipofizare (îndeosebi adenomul cromofob) determină pierderea importantă a potenţei sexuale. Pierderea virilităţii este deseori prima manifestare a bolii, precedînd cu cîţiva ani stabilirea diagnosticului. Prin frecvenţa lor crescută şi prin precocitatea apariţiei lor, tulburările sexuale pot fi considerate ca un semn patognomonic al afecţiunii (31). Determinările hormonale au indicat la bolnavii cu adenom hipofizar cromofob, scăderea nivelului hormonilor gonadotropi hipofizari, care precedă în timp insuficienţa celorlalţi hormoni hipofizari (tirotrop, corticotrop).

Spre deosebire de adenomul cromofob, în adenomul eozinofil hipofizar — manifestat clinic prin acromegalie—tulburările sexuale sînt moderate, avînd o evoluţie foarte lentă, ca şi boala în sine. Bolnavii continuă să fie fertili şi să aibă o activitate sexuală satisfăcătoare.

În cursul evoluţiei tumorile hipofizare se pot extinde superior, determinînd, prin expansiunea lor, compresiunea sau distrugerea structurilor nervoase supraiacente. În astfel de cazuri este greu de disociat contribuţia hipofizei de cea a disfuncţiei hipotalamice în patogenia dereglărilor sexuale ale bărbatului. Un criteriu în acest sens îl constituie proba terapeutică, tulburările sexuale de natură hipofizară răspunzînd la tratamentul hormonal substituitiv, pe cînd în cele provocate de leziuni nervoase terapia hormonală este ineficientă.

Afecţiunile funcţionale sau organice ale sistemului nervos deţin un rol însemnat în producerea insuficienţei erectile şi a tulburărilor sexuale, în general. Este bine cunoscut faptul că funcţia sexuală este adesea compromisă în dezechilibrele nervoase. Astfel, deficitul sexual a fost deseori semnalat după şocuri psihice, în stări de tensiune psihică prelungită sau ca urmare a unor factori emoţionali. Dereglarea sexuală constituie de asemenea o manifestare obişnuită în bolile mintale —schizofrenie, melancolie, psihopatii — dar, din cauza severităţii afecţiunii psihiatrice, tulburările sexuale trec pe plan secundar. Nevrozele şi psihonevrozele anxioase stau la baza multor cazuri de impotenţă şi pot fi uneori asociate cu scăderea producţiei de gonadotropi hipofizari.

Impotenţele organice neurogene sînt cauzate de leziuni traumatice, vasculare, inflamatorii sau tumorale, situate la nivel periferic, medular (prezentate anterior) sau la nivel superior, central. Meningoencefalitele bazale, arahnoiditele, tumorile cerebrale cu anumite localizări, tumorile regiunii hipotalamice (craniofaringiom ş.a.) pot fi asociate cu pierderea potenţei. Diagnosticul etiopatogenic este dificil şi uneori imposibil, mai ales cînd insuficienţa sexuală este unicul simptom. De cele mai multe ori există microleziuni sau dereglări funcţionale la nivelul structurilor nervoase superioare — cortex, diencefal, în special rinencefal şi hipotalamus — care nu pot fi depistate cu mijloacele obişnuite de investigare. De aceea există puţine date în literatură referitoare la patologia sexuală corelată cu leziuni în diverse arii ale creierului. S-au semnalat cazuri de impotenţă totală sau parţială la bărbaţi cu leziuni vasculare sau tumorale la nivelul lobului anterior temporal (5, 20).

În categoria impotenţelor sexuale de origine nervoasă pot fi cuprinse şi „insuficienţele psihogene", considerate unanim drept cele mai obişnuite forme de insuficienţă sexuală (32). Termenul de insuficienţă psihogenă este larg răspîndit, ca dealtfel şi convingerea că afecţiunea este imaginară, dat fiind faptul că substratul organic nu este decelabil. Absenţa leziunilor anatomice nu îndreptăţeşte etichetarea cu uşurinţă a tulburărilor sexuale ca insuficienţe psihogene. Nu trebuie uitat că mijloacele de investigaţie obişnuite sînt insuficiente pentru a putea depista modificări fine structurale sau biochimice la nivelul centrilor nervoşi superiori. Datele recente de fiziologie sexuală şi introducerea procedeelor moderne de determinare a hormonilor testiculari şi gonadotropi, a neurohormonilor hipotalamici şi mai recent a mediatorilor chimici au modificat vechile concepţii, deschizînd perspective largi în interpretarea şi tratarea cu succes a insuficienţelor sexuale.

În ultimii ani au fost utilizate substanţe cu acţiune cunoscută asupra mediatorilor chimici cerebrali, urmărindu-se efectul lor asupra comportamentului sexual. O astfel de substanţă este şi p-clorfenilalanina (PCPA), care scade selectiv concentraţia serotoninei în organism, inclusiv în creier, ca urmare a inhibării hidroxilării triptofanului. A fost măsurat nivelul acidului 5-hidroxiindolacetic şi a acidului homovanilic în lichidul cerebrospinal după administrarea de PCPA, încercîndu-se stabilirea unei corelaţii cu activitatea sexuală. Datele obţinute sînt deocamdată neconcludente.

Insuficienţa erectilă mai poate fi determinată de leziuni la nivelul organelor genitale — gland, corpi cavernoşi, uretră posterioară — precum şi de procese inflamatorii la nivelul organelor sexuale accesorii — prostatite, veziculite.

În sfîrşit, deficitul de erecţie poate fi consecinţa administrării unor medicamente sau urmarea unor factori toxici proveniţi din mediul extern. Alcoolul, deşi este socotit de mulţi ca un stimulent sexual, crescînd interesul sexual şi eliminînd starea de inhibiţie psihică, are în realitate efectul invers celui scontat, mai ales dacă este consumat în mod excesiv şi cronic. Etilismul duce în cele mai multe cazuri la pierderea erecţiei şi tulburări de ejaculare, libidoul fiind păstrat. Patogenia tulburărilor sexuale nu este încă elucidată. Dereglările sexuale nu par să fie determinate hormonal, întrucît modificările hormonale nu sînt semnificative, ci mai curînd poate fi incriminată neuropatia etilică (polinevrita etilică). Administrarea dozelor mari de hormoni estrogeni în carcinomul de prostată determină pierderea importantă a potenţei. Progestativele de sinteză, ca medroxiprogesteronul (Provera), produc depleţie hormonală cu scăderea erecţiei şi a ejaculărilor, fiind utilizate în scop terapeutic la delincvenţii sexuali pentru acţiunea deprimantă asupra comportamentului sexual. În acelaşi scop este utilizat şi preparatul cu efect antiandrogen —

acetatul de cyproteron. Alte substanţe, ca bromura de metantelin, inhibează acţiunea acetilcolinei asupra structurilor inervate de nervii autonomi postganglionari şi, în consecinţă, acţionează negativ asupra fibrelor colinergice care iniţiază erecţia. Substanţe cu acţiune centrală, ca opiaceele, fenotiazinele, inhibitorii de MAO (fenelzina), antidepresivele, produc cu timpul deprimarea funcţiei sexuale (28).

Tulburările ejaculării. Disfuncţiile ejaculatorii sînt la fel de importante în desfăşurarea actului sexual ca şi deficitul erectil, de cele mai multe ori cele două tulburări fiind asociate. Se disting două categorii de disfuncţii ejaculatorii, şi anume: ejacularea rapidă, prematură sau precoce şi insuficienţa ejaculatorie. În mod normal, ejacularea are loc la interval de 2—10 minute de la începerea coitului sau după 60—100 de mişcări copulatorii (4, 7). După unele date statistice la 75% din bărbaţi ejacularea se produce în mai puţin de 2 minute (26). S-a menţionat înainte că ejacularea cuprinde două etape, ambele dirijate de sistemul nervos simpatic. Într-o primă etapă se produce emisiunea spermei în uretra posterioară, ca urmare a contracţiilor peristaltice ale muşchilor netezi ai epididimului, canalului deferent, prostatei şi veziculelor seminale, în care timp se produce şi închiderea colului vezical care împiedică refluarea spermei în vezica urinară, iar în cea de a doua etapă are loc ejacularea propriu-zisă, adică expulzarea spermei din uretră, prin contracţia muşchilor striaţi perineali şi pelvieni, în special a muşchiului bulbocavernos.

Ejacularea prematură este cauzată de numeroşi factori organici, centrali sau periferici (prostatite, veziculite, inflamaţii ale *veru mentanum*-ului etc.). Există şi ejaculări rapide constituţionale, fără motiv aparent, dar în cele mai multe cazuri ele au la bază afecţiuni urologice. Ejacularea precoce nu se răsfrînge asupra feritilităţii, cu excepţia ejaculării care are loc înaintea intromisiunii, denumită şi ejaculare *ante portas*, de obicei asociată cu deficit al erecţiei, la bolnavi psihastenici, adeseori însoţită de atonia prostatei, spermatoree etc.

Importantă pentru fertilitatea cuplului este insuficienţa ejaculatorie, care constă în absenţa ejaculării în timpul coitului (anejaculare). Anejacularea se datorează, fie incapacităţii ejaculării spermei, care este refluată în vezică (ejaculare retrogradă), fie absenţei secreţiilor glandelor accesorii (aspermie). Ejacularea retrogradă este de cele mai multe ori o complicaţie a neuropatiei diabetice şi se datorează, foarte probabil, scăderii stimulării adrenergice a colului vezical şi uretrei posterioare. Ejacularea poate fi abolită în urma simpatectomiei lombare bilaterale, după intervenţii pe prostată (10), după excizia retroperineală a rectului sau după limfadenectomia retroperitoneală pentru tumori testiculare maligne (21). Studii experimentale şi clinice cu substanţe care afectează sistemul nervos autonom au arătat că îndepărtarea chirurgicală sau medicamentoasă a impulsurilor provenite din inervaţia simpatică a vezicii nu afectează micţiunea, dar împiedică ejacularea anterogradă (38). Stimularea fibrelor simpatice ale nervului hipogastric închide colul vezical, produce contracţia uretrei posterioare şi ejacularea anterogradă. Deoarece incontinenţa urinară prin stres poate fi corectată cu efedrină (8), s-a încercat tratarea ejaculării retrograde în diabet, sau după limfadenectomie retroperitoneală, cu substanţe simpaticomimetice (efedrină, fenilpropanolamină), în scopul obţinerii temporare a ejaculatului (39). Aceste procedee înlocuiesc cu succes metodele anterioare de obţinere a spermatozoizilor mobili, în scopul însămînţării artificiale, prin cateterizarea vezicii, după alcalinizarea preejaculatorie a urinii (1). Metoda cateterizării prezintă riscul iritării şi al infectării vezicii urinare.

Aspermia, denumită de autorii anglo-americani, inadecvat, şi impotenţă ejaculatorie, poate fi determinată de leziuni ale sistemului nervos periferic, defecte ale măduvei spinării sau defecte anatomice locale (24). Funcţia secretorie a glandelor sexuale accesorii poate fi practic absentă în insuficienţa severă a testiculului endocrin sau poate fi blocată prin obstrucţia canalelor ejaculatorii de către procese inflamatorii. Insuficienţa testiculului endocrin poate fi determinată periferic sau poate apărea în leziuni ale sistemului nervos central sau în tumori hipofizare. S-a descris aspermie cu hipoandrogenism la bărbaţi cu craniofaringiom operat, cu adenom cromofob, în displazii olfacto-genitale şi în disfuncţii hipotalamice de tipul sindromului Laurence-Moon-Biedl. De asemenea, aspermia a mai fost semnalată în cazuri de diabet insipid cu hipogonadism regresiv, în disfuncţii temporale asociate cu epilepsie psihomotorie şi absenţa libidoului, precum şi în afecţiuni ale amigdalei în lobul temporal, regiune care interferează cu reglarea hipotalamică a gonadotropilor (3). În multe cazuri de disfuncţii central-nervoase, nivelul gonadotropilor nu a fost modificat.

Există şi o formă de aspermie primară, idiopatică, cu o incidenţă de 0,14% (25), a cărei cauză nu se cunoaşte, dar se incriminează în etiologia sa, fie un factor psihogen, fie scăderea reactivităţii centrilor ejaculatori (16). Bărbaţii au libidoul normal sau scăzut, contactul sexual este posibil, dar orgasmul este absent.

Unele substanţe medicamentoase luate în doze mari şi susţinute sînt capabile să producă sistarea secreţiei glandelor accesorii, ca de pildă: guanetidina (preparat cu acţiune simpaticolitică aplicat în hipertensiunile arteriale), tioridazina (tranchilizant care acţionează producînd o simpatectomie chimică), derivaţii de iproniazidă ş.a.

Insuficienţa orgasmică este rareori întîlnită izolat. Ca urmare a nesatisfacerii sexuale bărbaţii sînt în permanenţă în căutarea unei partenere noi, de unde şi denumirea de impotenţă de tip Don Juan, deşi, de fapt, potenţa sexuală este păstrată. Uneori se asociază cu absenţa libidoului — cazul frigidităţii masculine — şi, în sfîrşit, poate apărea în diverse afecţiuni genitale periferice (după operaţie pe prostată) sau centrale, în special în adenomul cromofob hipofizar, împreună cu alte manifestări de deficit sexual.

Fiziopatologia actului sexual la femeie

Actul sexual la femeie reprezintă, din punctul de vedere al reproducerii, un fenomen pasiv, în sensul că prin el se realizează inseminarea, adică introducerea spermatozoizilor în vagin. Pentru acest motiv, în continuare va fi detaliată doar apareunia, în timp ce dispareunia şi frigiditatea vor fi analizate numai tangenţial, în măsura în care determină refuzul actului sexual din partea femeii şi astfel afectează indirect capacitatea ei reproductivă.

Apareunia, definită ca imposibilitate a copulaţiei, poate fi determinată de inaccesibilitatea la vulvă, de obstrucţii ale introitului sau ale vaginului şi de vaginism.

Inaccesibilitatea la vulvă se întîlneşte în obezităţile extreme şi în bolile osoase congenitale sau dobîndite care determină deformări mari ale membrelor inferioare, cu adducţie pronunţată a coapselor. În aceste cazuri, deseori actul sexual devine totuşi posibil, prin modificări ale posturii coitale.

Obstrucţiile introitului vaginal pot fi congenitale sau dobîndite. Dintre cauzele congenitale, numai himenul imperforat — remarcat cel mai adesea la pubertate, prin criptomenoree cu hematocolpos—împiedică ascensiunea spermatozoizilor și deci reproducerea, în timp ce himenul gros, rezistent, dar perforat, deși este o cauză de apareunie sau dispareunie, nu împiedică ascensiunea spermatozoizilor eliberați prin ejaculare *ante portas*. Cauzele dobîndite ale obstrucțiilor introitului vaginal sînt traumatismele obstetricale, refacerile defectuoase ale rupturilor de perineu, arsurile vulvo-perineale, toate putînd uneori să producă apareunie, fie direct prin cicatricele întinse, retractile, stenozante pe care le lasă, fie secundar prin vaginismul determinat de dispareunie. În mod asemănător poate să apară dispareunie, care merge uneori pînă la apareunie, în cazul tumorilor vulvo-perineale care produc obstrucția introitului și care pot avea punct de plecare glandular (glandele Bartholin), cutanat sau uretral (polip al meatului uretral).

Ca factor determinant și/sau adjuvant în apariția apareuniilor este prezentă hipoestrogenia, care determină scăderea elasticității și troficității țesuturilor vulvo-vaginale, cu diminuarea dimensiunilor introitului vaginal, ale vaginului și uneori apariția unor leziuni inflamatorii sau preneoplazice pe acest epiteliu atrofic (a se vedea „Fiziopatologia sterolilor sexuali“).

Obstrucțiile vaginului pot fi de asemenea congenitale sau dobîndite. Dintre cauzele congenitale, absența vaginului, asociată cu alte malformații, sau evidențiată numai la pubertate, prin hematometria pe care o determină acumularea sîngelui menstrual deasupra obstacolului, este singura care afectează, pe lîngă actul sexual, și funcția reproductivă. Septurile vaginale longitudinale nu afectează nici actul sexual și nici funcția reproductivă, în timp ce septurile vaginale transversale, incomplete, pot afecta actul sexual prin dispareunie sau chiar apareunie, fără însă a interfera funcția reproductivă (a se vedea „Sexualizarea organelor genitale interne“). Printre cauzele dobîndite de obstrucții vaginale sînt și cicatricele vicioase după plăgi la naștere, operații plastice, vulvectomii, colpectomii cu sau fără histerectomie, arsuri chimice etc.

Vaginismul este definit ca imposibilitatea actului sexual determinată de sensibilitatea crescută și contractura reflexă a musculaturii vulvo-vaginale, înainte de introducerea organului copulator sau în timpul actului sexual, această ultimă situație realizînd aspectul de „penis captiv“. Spasmul muscular reflex reprezintă un mecanism de apărare și rezultă din contractura sfincterului vaginal, dar mai ales a mușchilor ridicători anali, însoțită adesea de contracția mușchilor adductori ai coapselor. Vaginismul poate fi determinat de oricare din cauzele organice de apareunie sau de dispareunie citate anterior (vezi mai departe) și, în aceste cazuri, poartă numele de vaginism secundar sau simptomatic. Cel mai adesea însă vaginismul este primar, apărînd fără un substrat lezional major, determinat de un refuz subconștient sau conștient al actului sexual, în ciuda existenței unui libido normal. La originea acestei tulburări stau greșelile de educație sexuală, ignoranța, experiența sexuală tristă a primelor contacte (agresivitatea partenerului, absența preludiilor etc.), neacceptarea partenerului, frica de sarcină etc. La nevropate, vaginismul poate fi declanșat de hiperestezia pitiatică a regiunii vulvo-perineale și a feței interne a coapselor.

Dispareunia este definită de prezența durerilor în oricare din momentele actului sexual sau la scurt timp după acesta, determinînd perturbarea funcției reproductive numai în măsura în care durerea duce la o diminuare conștientă sau subconștientă a libidoului. Cauzele dispareuniilor sînt asemănătoare, în cea mai mare parte, cu cele ale apareuniilor, deosebirile dintre ele fiind legate de acceptarea sau neacceptarea de către femeie a actului sexual. În afara cauzelor citate anterior, dispareunia mai poate fi determinată de leziuni dureroase superficiale (plăgi vulvare și / sau vaginale, fisuri anale, fluxiuni sau tromboze hemoroidale externe etc.) sau profunde (cervicite, celulite pelviene, endometrioze, retroversii uterine fixe etc.).

Frigiditatea este definită de unii autori (23) ca absență a libidoului, în timp ce alții (40, 43) o definesc ca absență a orgasmului. Indiferent de accepțiunea termenului, frigiditatea nu influențează funcția reproductivă decît indirect, prin scăderea dorinței și acceptării de către femeie a actului sexual, deoarece orgasmul nu este necesar pentru reproducere.

Diminuarea sau absența libidoului poate fi determinată de cauze multiple, fiziologice, constituționale, psiho-afective, organice, endocrine sau farmacologice.

— Fiziologic libidoul este absent pînă în perioada pubertară, cînd, în condițiile unei maturizări somatice și endocrine armonioase, sub acțiunea factorilor de peristază psiho-socio-economici, se produce trezirea interesului heterosexual (17). Libidoul scade progresiv începînd din premenopauză (la 60% dintre femei), persistînd după instalarea menopauzei numai la 20% (23). Scăderea libidoului în cursul sarcinii și după naștere este de asemenea fiziologică, cu mari variații individuale legate de interesul pe care-l trezește copilul, astfel încît, în cadrul comportamentului reproductiv, comportamentul matern devine prioritar față de cel sexual.

— Variațiile constituționale ale libidoului sînt puternic modelate de factorii psiho-afectivi, sub influența educației în familie, școală sau mediul social, precum și sub influența primelor experiențe sexuale individuale, a afecțiunii față de partener, a fricii de îmbolnăvire (boli venerice), de sarcină, de naștere etc. Astfel, bruschețea și brutalitatea primului contact sexual, condițiile precare igienico-sanitare în care s-a produs etc. pot să-și lase amprenta, printr-o scădere definitivă a libidoului, cu dis- sau apareunie și chiar vaginism. De asemenea, abstinența prelungită poate produce scăderea libidoului, secundară direcționării preocupărilor psihice ale femeii în alte direcții.

— Toate cauzele organice de dispareunie pot determina o scădere aparentă a libidoului, ca mecanism protector, eventual subconștient, față de suferința fizică provocată de actul sexual. Scăderea libidoului mai poate fi determinată și de cauze organice extragenitale: oboseală fizică extremă, boli cronice consumptive, insuficiența ovariană, corticosuprarenaliană, tiroidiană sau adenohipofizară etc.

— Numeroase grupe de medicamente, prin utilizarea prelungită și / sau în doze mari, pot determina scăderea libidoului: tranchilizantele (Meprobamat, Diazepam, Clordiazepoxid), neurolepticele (Clorpromazina, Levomepromazina etc.), hipnoticele și sedativele (bromurile); medicamentele care au în mod secundar efect sedativ-hipnotic; rezerpina în tratamentul hipertensiunii arteriale, antihistaminicele cu acțiune sedativă (Prometazina = Romergan), α-metildopa (Aldomet), antiepilepticele (difenilhidantoina, primidona ș.a.), propranololul etc. (29).

Absența orgasmului la femeie nu afectează funcția reproductivă și poate fi fiziologică, organică sau psihologică.

— Fiziologic, realizarea orgasmului feminin în cursul actului sexual se „învață“, prin experiența fiecărui cuplu. Bărbatului îi revine rolul de a realiza, prin preludiile copulației, stimularea necesară pentru ca femeia să resimtă satisfacția deplină a actului sexual prin orgasm. Aceasta explică de ce studiile statistice, deşi dau date foarte variabile, arată în totalitate că orgasmul la femeie apare după un interval variabil de la începutul vieţii sexuale: 53% pînă la 20 de ani, 77% pînă la 25 de ani, 86% pînă la 30 de ani, 95% pînă la 45 de ani (după P.H. Gebhard, citat de 43). Există un număr mic de femei care resimt orgasmul de la primul contact sexual şi mai există un procent de aproximativ 5% femei care nu resimt niciodată orgasmul, avînd deci o anorgasmie absolută. Uneori, naşterea vindecă o anorgasmie aparent absolută.

— Cauzele organice de anorgasmie sînt reprezentate de anesteziile sau hipoesteziile clitoridiene şi/sau vaginale ori de modificările de calibru ale vaginului. Hipo- sau anesteziile clitoridiene şi/sau vaginale pot fi constituţionale, dacă femeia nu a avut niciodată orgasm în timpul actului sexual, prin masturbare sau în somn, ori dobîndite, în cazul unor afectări organice ale căilor sensibilităţii şi/sau motricităţii organelor genitale externe (radiculită sau radiculomielită tabetică, poliomielitică, leziuni traumatice cerebrale sau medulare cu „sindrom al cozii de cal") (40) etc.; ele mai pot fi funcţionale, în cadrul unor hipoestezii pitiatice ale regiunii respective. Modificările de calibru ale vaginului, cu relaxarea mare a pereţilor săi, secundară rupturilor de perineu, precum şi unor operaţii plastice nereuşite, pot determina de asemenea anorgasmie.

— Cauzele psiho-afective de anorgasmie sînt asemănătoare celor care determină absenţa libidoului şi au fost discutate anterior. Ele produc o lipsă de integrare a funcţiilor erotice şi sexuale în personalitatea mintală a femeii şi, prin aceasta, dereglarea mecanismului orgasmic mai frecvent la femei, deoarece la acestea trăirea psihică a actului sexual se realizează mai intens, comparativ cu bărbaţii (40).

Bibliografie selectivă

1. AMELAR R. D., DUBIN L. — *Urology*, 1973, *1*, 1.
2. BARTLETT R. G. jr. — *J. appl. Physiol.*, 1956, *9*, 469.
3. BEACH F. A. — *Physiol. Rev.*, 1947, *27*, 204.
4. BERGLER E. — În vol.: „The basic neurosis", Ed. Grune and Stratton, New York, 1949.
5. ORS E., COMARR A. E. — *Urol. Surv.*, 1960, *10*, 191.
6. CONTI G. — *Acta anat. (Basel)*, 1952, *14*, 217.
7. DOEPFMER R. — *Berufsdermatosen*, 1964, *12*, 137.
8. DONKER P. I., IVANOVICI F., NOACH EL. — *Brit. J. Urol.*, 1972, *44*, 180.
9. ELLENBERG M. — *Ann. intern. Med.*, 1971, *75*, 2, 213.
10. FINKLE A. L. — *J. Amer. med. Ass.*, 1959, *170*, 113.
11. FOX C. A. — *J. Endocr.*, 1969, *45*, 145.
12. FOX C. A., FOX B. — *J. Reprod. Fertil.*, 1971, *24*, 319.
13. FOX C. A., ISMAIL A. A. A., LOVE D. N. şi colab. — *J. Endocr.*, 1972, *52*, 51.
14. FOX C. A. — În vol.: „Clinics in endocrinology and metabolism" (sub red. Laraine I. A.), W. B. Saunders Co., London, 1973, p. 527.
15. FREIBERG O. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1953, *12*, 193.
16. GEBOES K., STEENO O., MOOR P. DE — *Fertil. and Steril.*, 1975, *26*, 10.
17. GRASSEL H. — Tineret. Sexualitate. Educaţie, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1974, p. 171.
18. GUPTA D., BUNDSCHU — *Clin. chim. Acta*, 1972, *36*, 479.
19. HEATH R. G. — *J. nerv. ment. Dis.*, 1972, *3*, 154.
20. HIERONS R., SAUNDERS M. — *Lancet*, 1966, *II*, 746.
21. HOTCHKISS R. S., PINTO A. B., KLEEGMAN S. — *Fertil. and Steril.*, 1955, *6*, 37.
22. ISMAIL A. A. A., HARKNESS R. A. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1967, *56*, 469.

23. JEFFCOATE T. N. A. — Principles of Gynaecology, Ed. Butterworth, London, 1967.
24. KEISERMAN W. M., DUBIN L., AMELAR R. D. — *Fertil. and Steril.*, 1974, *25*, 12, 1 071.
25. KINSEY A. C. şi colab. — Sexual behaviour in the human male, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1948.
26. KINSEY A. C., POMEROY W. B., MARTIN C. E. — Sexual Behaviour in the human female, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1953.
27. LEVI L. — *Psychosom. Med.*, 1969, *31*, 251.
28. MANN T. — *Res. in Reprod.*, 1972, *4*, 1.
29. MANOLESCU E. — Comunicare personală.
30. MASTERS W. H., JOHNSON V. E. — Les réactions sexuelles, Ed. Robert Laffont, Paris, 1968, p. 383.
31. MILCU ŞT. M., MĂICĂNESCU-GEORGESCU M. — Andrologie clinică, Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1970, p. 347.
32. ROEN P. R. — *N. Y. J. Med.*, 1965 *2 576*, 65.
33. ROOT W. S., BARD P. — *Amer. J. Physiol.*, 1974, *151*, 90.
34. ROSE S. S. — *Brit. med. J.*, 1953, *1*, 247.
35. RUBIN A., BARBOTT D. — *J. Amer. med. Ass.*, 1958, *168*, 498.
36. SHERMAN F. B. — *Fertil. and Steril.*, 1975, *26*, 3, 221.
37. SHIRAY M., SATO T. — *Tohoku J. exp. Med.*, 1975, *115*, 3, 297.
38. STEWART B. H., BERGANT I. A. — *Fertil. and Steril.*, 1974, *25*, 12, 1 073.
39. STOCKAMP K., SCHREITER F., ALTWEIN I. E. — *Fertil. and Steril.*, 1974, *25*, 9, 817.
40. STOICA T. — Sexologie normală şi patologică, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.
41. VAS C. I. — *Acta neurol. scand.*, 1969, *45*, 166.
42. WEISS H. D. — *Ann. intern. Med.*, 1972, *76*, 5, 793.
43. * * * — Sexologia — Lexicon, Editions Gauthier, Suisse, 1962.

PERIOADA DECLINULUI SEXUAL

Involuţia gonadică, deşi sub raport ponderal începe atît la bărbat cît şi la femeie încă de la vîrsta de 25—30 de ani, sub raport funcţional se produce mai tîrziu, ca urmare a rezervelor mari funcţionale ale gonadelor. Perioada de declin a funcţiei gonadice, numită şi climacteriu, se întinde pe o durată de 10—20 de ani şi face trecerea de la maturitatea sexuală la senescenţă, în care funcţiile vitale se reechilibrează pe un nou palier funcţional, iar funcţiile reproductivă şi sexuală se pierd complet. Climacteriul este diferit la cele două sexe, la femeie fiind marcat obiectiv de încetarea menstruaţiilor (menopauza), în timp ce la bărbat tranziţia se face foarte lent, uneori cu păstrarea pînă la vîrste înaintate a funcţiei sexuale şi chiar a capacităţii reproductive. Semnificaţia biologică a acestor diferenţe intersexuale este legată de rolul mult mai complex pe care-l are femeia în reproducere şi care necesită rezerve morfo-funcţionale ample din partea a multiple aparate şi sisteme, pentru a face faţă, în condiţii optime, stării gravido-puerperale.

Fiziologia involuţiei gonadice la femeie

Climacteriul şi menopauza — apreciată retrospectiv după o amenoree de minimum 1 an — sînt specifice speciei umane, deoarece omul este singura fiinţă vie care supravieţuieşte după încetarea funcţiei reproductive, datorită activităţii psihice şi factorilor sociali prin care a reuşit să se integreze mai bine în mediu. Orice model experimental care caută să reproducă la animal climacteriul este artificial şi nu oferă un tablou complet şi exact al perturbărilor implicate.

Vîrsta de instalare a menopauzei este variabilă, avînd media între 48 şi 52 de ani şi fiind dependentă de factori de rasă, familiali (apropiată de cea la care s-a instalat menopauza la mamă), starea generală de sănătate (în ultimul secol vîrsta medie a menopauzei a întîrziat cu 4 ani), data instalării menarhei (cu cît menarha s-a instalat mai precoce, cu atît menopauza survine mai tîrziu) etc.

Determinismul climacteriului este legat de diminuarea funcţiilor gonadice. Sub raport ponderal greutatea ovarelor începe să scadă progresiv după 25—30 de ani, cînd au atins greutatea maximă de 10—12 g, ajungînd la 60 de ani la 3—5 g. Simultan cu scăderea absolută şi relativă a greutăţii ovariene prin atrofie progresivă şi generalizată se produc proliferarea ţesutului conjunctiv fibros, scleroza vasculară în grad variabil, tendinţa la formarea mai frecventă de chisturi foliculare. Rezerva de foliculi ovarieni primordiali, care la femeie şi la numeroase alte mamifere este definitiv stabilită la naştere, suferă la pubertate un proces de reducere dramatică, pentru ca în cursul perioadei de maturitate să scadă continuu, prin valurile succesive de creştere şi atrezie precoce din fiecare ciclu sexual. Rata de scădere a numărului de ovocite urmează o curbă exponenţială (Fig. 4), a cărei alură este o trăsătură intrinsecă a ovarului, influenţată probabil şi de unii factori extrinseci, deoarece la şoarece hipofizectomia scade rata diminuării ovocitelor. Numărul foliculilor care îşi încep creşterea în fiecare ciclu scade progresiv din perioada pubertară pînă la premenopauză, în timp ce numărul foliculilor de Graaf este relativ constant pînă în jurul vîrstei de 40 de ani, pentru ca ulterior să scadă rapid în următorii 5 ani (15). La marea majoritate a femeilor, în anii care precedă menopauza, ciclurile ovariene sînt anovulatorii, explicaţia trebuind căutată, nu în scăderea stimulării şi/sau a controlului ovarelor de către gonadostat, ci în scăderea sensibilităţii la gonadotropine a lotului de foliculi care persistă în ovare pînă în această perioadă. Dat fiind că în fiecare ciclu ajunge la maturitate şi la pontă ovulară foliculul cel mai sensibil la gonadotropine, adică cel care sub stimul gonadotropinic are rata cea mai mare de creştere şi/sau care începe primul să sintetizeze estrogeni, rezultă că spre sfîrşitul perioadei de maturitate sexuală rămîn în ovare foliculi primordiali mai puţin sensibili la stimulii lor naturali (13).

Deoarece între rata de creştere a foliculilor ovarieni sub stimul gonadotropinic şi producţia foliculară de estrogeni există o corelaţie directă şi reciprocă, în premenopauză producţia de estrogeni scade treptat, prin scăderea numărului de foliculi care îşi încep creşterea în fiecare ciclu şi prin sensibilitatea lor scăzută la gonadotropine. Deşi producţia de estrogeni, în special de estronă, începe să scadă devreme, aceşti hormoni continuă să fie prezenţi în circulaţie încă multă vreme după menopauză, datorită conversiei periferice a androstendionului în estronă, în special în ţesutul adipos (7), şi scăderii ratei *clearance*-ului metabolic al estrogenilor (2,8% din total după menopauză, comparativ cu 1,3% înainte) (15). Androstendionul provine în parte din CSR şi în parte din ţesutul interstiţial al compartimentului stromal al ovarului, aflat sub stimulul nivelurilor circulante crescute de gonadotropine; originea din androstendionul ovarian a unei părţi din estrogenii circulanţi după menopauză este demonstrată de nivelul lor mai mare în menopauza normală, comparativ cu acela din menopauza consecutivă ovariectomiei bilaterale (4). Originea CSR a unei părţi din estrogeni — via androstendion — după menopauză este ilustrată în clinică de sîngerările uterine care apar după stresuri fizice (intervenţii chirurgicale) sau psihice (moartea unor rude, aniversări etc.) fiind datorate creşterii tranzitorii a precursorilor estrogenici consecutiv hiperfuncţiei CSR (13).

Scăderea producţiei ovariene de estrogeni are o pantă variabilă la diverse femei, nivelul estrogenilor, în fiecare caz în parte, condiţionînd rapiditatea cu care se succedă semnele de declin al funcţiei gonadice, a căror ordine este întotdeauna aceeaşi: cicluri anovulatorii, amenoree (menopauză), atrofia organelor genitale şi dispariţia caracterelor sexuale secundare (Fig. 27).

Ciclurile anovulatorii constituie primul semn al declinului funcţiei gonadice, apariţia lor fiind determinată de creşterea insuficient de rapidă şi de amplă a nivelului estradiolului circulant, care nu mai poate declanşa, prin mecanism de *feedback* pozitiv, descărcarea hipotalamică de GnRH, care determină maturarea terminală a foliculului ovarian şi ponta ovulară (a se vedea „Fiziopatologia ovulaţiei“). Ca o consecinţă directă a anovulaţiei în premenopauză, datorită absenţei corpilor progestativi, există o hiperestrogenie relativă prin hipoluteinie — singura sursă de progestageni rămînînd CSR — cu toate că valorile absolute ale estrogenilor sînt scăzute, comparativ cu acelea din perioada de maturitate. Dezechilibrul estro-progesteronic explică, pe de o parte, persistența sîngerărilor menstruale determinate de scăderea tranzitorie a nivelului estrogenilor și/sau de nesusținerea de către progestageni a structurii endometriale edificate sub stimul estrogenic, și, pe de altă parte, neregularitatea ciclurilor menstruale, însoțite mai frecvent de retenție hidrosalină premenstruală, dismenoree etc.

Scăderile mai marcate ale producției ovariene de estrogeni (sub 7—10 µg/24 de ore) determină instalarea amenoreei, adică menopauza propriu-zisă, în momentul în care rezerva foliculară ovariană este complet epuizată. Hipoestrogenia, prin mecanismul obișnuit de *feedback* negativ, determină hipersecreție de gonadotropine (în special FSH), cu valori care depășesc de zece ori pentru FSH și de patru ori pentru LH valori maxime din perioada de maturitate. Concentrațiilor crescute de gonadotropine li se atribuie două categorii de efecte: accentuarea procesului de scleroză a vascularizației ovariene și fenomenele vasomotorii resimțite de femeie sub formă de valuri de căldură, cu transpirații profuze, cu frecvență variabilă, de la unu-două/24 de ore la unu la 15—30 min. și durată de la cîteva secunde la o oră. Fenomenele vasomotorii sînt determinate probabil de acțiunea gonadotropinelor descărcate în cantități mari și într-un timp foarte scurt asupra centrilor vasomotori diencefalici. În acest sens pledează apariția la femeia matură a bufeurilor de căldură cu hipersudorație după administrarea de clomid, care determină eliberare hipotalamică de GnRH și, secundar, de gonadotropine, în special LH (1). Fenomene vasomotorii oarecum asemănătoare apar și în unele endocrinopatii (hipertiroidie, feocromocitom), în care sînt implicați hormoni cu acțiune modificatoare asupra reactivității diencefalice.

Tipul și amploarea simptomatologiei menopauzei depind de viteza scăderii titrului sanguin al estrogenilor: cînd scăderea este rapidă, predomină semnele și simptomele vasomotorii, în timp ce cînd ea este lentă, fenomenele vasomotorii sînt minime și predomină sîngerările uterine disfuncționale, între aceste extreme existînd numeroase forme intermediare (Fig. 28). Factorii individuali care influențează panta scăderii estrogenilor nu sînt precizați, dar ar putea fi implicați: rezerva foliculară ovariană și sensibilitatea foliculilor la gonadotropine, producția periferică de estrogeni, activitatea

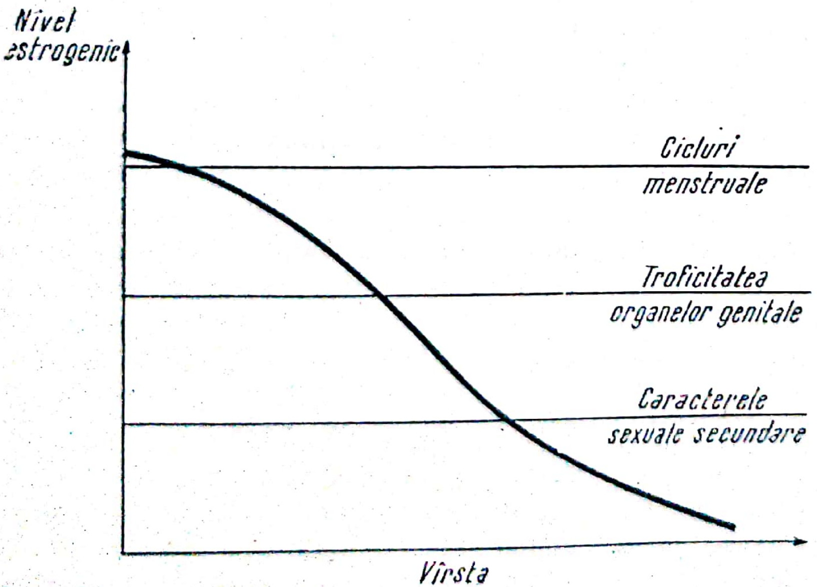


Fig. 27 — „Treptele" clinice evolutive induse de scăderea nivelului estrogenic în climacteriu (reprodusă după L. Speroff, R. H. Glass, N.G. Kase).

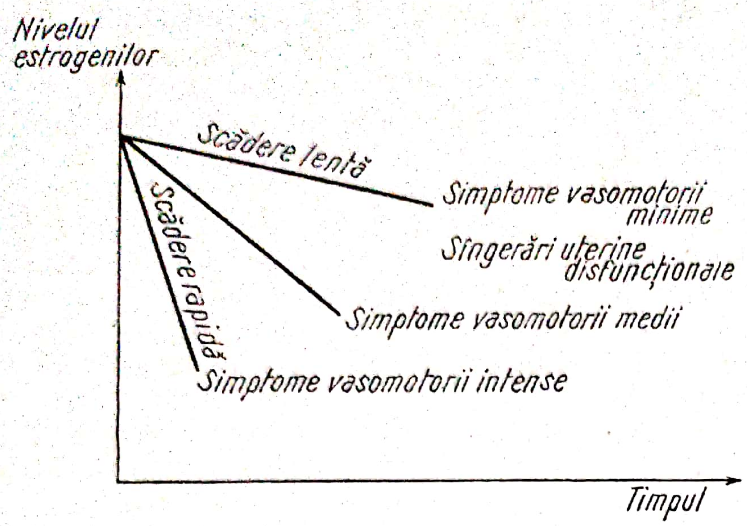


Fig. 28 — Corelaţia dintre panta scăderii nivelului estrogenic şi simptomatologia clinică în climacteriu (reprodusă după L. Speroff, R. H. Glass, N. G. Kase).

stromală ovariană, starea fizică şi psihoemoţională a femeii.

Factorii psiho-emoţionali au o pondere deosebit de mare în intensitatea cu care fiecare femeie resimte modificările de climacteriu, prin interdependenţa dintre înclinaţiile moştenite şi dobîndite de a reacţiona faţă de procesul de îmbătrînire generală şi prin impactul psihologic al îmbătrînirii asupra vieţii emoţionale. Îmbătrînirea este definită ca o serie de modificări cumulative, care în cursul anilor duc la scăderea ireversibilă a capacităţii de adaptare şi de menţinere a homeostaziei în faţa stresurilor interne şi/sau externe. În acest context, menopauza este numai un moment în cadrul climacteriului, iar această perioadă de tranziţie către senescenţă reprezintă pentru majoritatea femeilor un semnal de importanţă majoră al începutului unei noi perioade de viaţă. Obiectivizarea modificărilor psiho-emoţionale prin metodele psihometrice este foarte dificilă şi, de aceea, nu se poate face o corelaţie directă între acestea şi deficitul de estrogeni. Se descriu apatii, scăderi ale puterii de concentrare şi ale performanţelor intelectuale individuale, fatigabilitate rapidă, instabilitate afectivă. Amploarea acestor modificări psihice este foarte variabilă de la un caz la altul şi, în determinismul lor, ponderea majoră revine bulversărilor produse de pierderea fecundităţii, teama faţă de scăderea atracţiei fizice, primele decese printre cunoştinţe, teama de singurătate etc.

Modificările psiho-afective, alături de modificarea reactivităţii diencefalice, produc frecvent tulburări neurovegetative cu manifestări foarte variate: gastro-intestinale (modificări ale apetitului, dispepsii, tulburări de tranzit intestinal, în special constipaţie etc.), cardio-vasculare (bufeuri de căldură, cu transpiraţii profuze, palpitaţii, aritmii funcţionale, dureri precordiale) ş.a.

Scăderea mai avansată a estrogenilor, care apare ceva mai tîrziu în cursul climacteriului, produce tulburări de troficitate a organelor genitale în special, dar şi a altor structuri, şi este corelată cu tulburările metabolice care apar în această perioadă. Uterul, care atinge greutatea maximă la 30 de ani, scade cu 53% la vîrsta de 50 de ani, prin reducerea tuturor dimensiunilor sale, subţierea pereţilor, scăderea conţinutului în colagen (cu 61%) şi în elastină (cu 44%). Endometrul în premenopauză are cel mai adesea un *pattern* de tip secretor imperfect, cu variabilitate mare a numărului şi lumenului glandelor, a înălţimii şi maturităţii epiteliului glandular, datorită hiperestrogeniei relative prin hipoluteinie secundară ciclurilor anovulatorii; variabilitatea mare a aspectului histologic la aceeaşi femeie este determinată de modificări locale de receptivitate faţă de stimulul estrogenic. După menopauză, datorită diminuării tot mai mari a stimulării estrogenice, endometrul ia aspect de: atrofie simplă în 7,8% din cazuri, atrofie chistică în 76% din cazuri, în timp ce în 16,2% din cazuri, din cauza persistenţei producţiei de estrogeni la niveluri relativ mari sau din cauza tratamentului cu estrogeni, endometrul prezintă grade diferite de proliferare, care pot fi cauză de sîngerări în postmenopauză şi, de aceea, trebuie considerate ca patologice (5). Atrofia simplă a endometrului, mai frecventă după ovariectomie bilaterală, apare cînd ultima menstruaţie (menopauza) a survenit pe un endometru secretor (deci după un ciclu ovulator) şi constă din resturi glandulare rare, căptuşite de un epiteliu cu înălţime mică şi dintr-o stromă fibroasă, cu celule alungite, ai căror nuclei sînt inactivi, aspect care poate duce la confuzii cu hiperplazia glandulo-chistică. Atrofia chistică apare cînd ultima menstruaţie a survenit pe un endometru proliferativ (deci după un ciclu anovulator) şi constă în dilatarea chistică a unor glande al căror epiteliu nu conţine enzime, o stromă densă, fibroasă, la care, ca şi în atrofia simplă, nu se poate face distincţia dintre stratul bazal şi cel funcţional.

Vaginul, prin scăderea stimulării estrogenice, îşi diminuează dimensiunile, iar pereţii săi devin subţiri, atrofici. Frotiurile vaginale cito-hormonale indică diminuarea stimulării estrogenice la interval variabil de la instalarea menopauzei, în funcţie de panta de scădere a estrogenilor sanguini; datorită producţiei extragonadice de estrogeni sau aportului lor terapeutic, uneori, tîrziu după menopauză, persistă încă la un număr de femei semne de activitate estrogenică pe frotiurile vaginale cito-hormonale. Secundar hipoestrogeniei se produce şi perturbarea florei vaginale, cu modificări de pH, care fac mai frecvente infecţiile micotice, răspunzătoare, de pruritul acuzat adeseori de femei în această etapă.

Organele genitale externe suferă o atrofie progresivă şi în general lentă, cu pierderea paniculului adipos subcutanat din labiile mari, scăderea dimensiunilor labiilor mici şi ale clitorisului. Modificările atrofice vaginale şi ale organelor genitale externe, urmate uneori de craurozis sau chiar de leziuni preneoplazice, explică dispareunia, care ajunge treptat la apareunie, deşi la aproximativ 20% din femei libidoul se menţine încă o perioadă îndelungată de timp după menopauză.

Scăderea profundă a estrogenilor, care apare tîrziu după menopauză, determină şi afectarea altor ţesuturi sensibile la estrogeni, ca de pildă epiteliul vezical şi uretral, determinînd disurie, cistalgii şi cistite, diminuarea pilozităţii pubiene, axilare şi chiar a celei de pe pielea capului, cu săparea golfurilor frontale. Acestea, împreună cu modificările sînilor şi cu celelalte modificări din cadrul îmbătrînirii, duc la dispariţia progresivă a caracterelor sexuale secundare în senescenţă.

Glandele mamare îşi pierd turgescenţa prin diminuarea ţesutului adipos, scad dimensiunea mameloanelor şi numărul acinilor glandulari, iar canalele galactofore îşi micşorează lungimea. Aceste modificări sînt determinate în parte de scăderea estrogenilor şi în parte de modificările substanţei fundamentale şi fibrelor ţesutului conjunctiv, care apar în procesul de îmbătrînire : scăderea solubilităţii colagenului, prin creşterea numărului legăturilor interfibrilare, ducînd la o rezistenţă crescută faţă de degradarea enzimatică, la care se asociază şi scăderea activităţii colagenazei; scăderea conţinutului ţesutului conjunctiv în mucopolizaharide şi deplasarea ponderii, în sinteza lor, de pe condroitinsulfat pe cheratosulfat; scăderea volumului substanţei fundamentale prin creşterea *turnover*-ului ei, comparativ cu cel al colagenului; înlocuirea fibrelor de elastină cu fibre de colagen. Modificările substanţei fundamentale prin îmbătrînire afectează şi membranele bazale ale capilarelor, reducînd permeabilitatea acestora, În celulele ţesutului conjunctiv, ca şi în cele ale unor „organe nobile", cresc acumulările de substanţe nemetabolizate care, poate, au efect nociv (lipofuscină în celulele cerebrale şi miocardice) (15).

Incidenţa cancerului de sîn după menopauză, mai mică la femeile care au avut o menopauză artificială precoce, comparativ cu cele cu menopauză normală, precum şi la bărbaţi, comparativ cu femeile, indică cu probabilitate un rol al estrogenilor în geneza lor. În acelaşi sens pledează faptul că la două treimi din cazurile de cancer mamar, în celulele neoplazice s-au găsit receptori la estradiol, ooforectomia practicată la aceste cazuri prelungind supravieţuirea numai la 30% dintre ele. Estrogenii acţionează probabil ca substraturi cocarcinogenetice, care „pregătesc" ţesutul mamar pentru modificările anaplazice ulterioare şi/sau prin intermediul hipersecreţiei de prolactină pe care o induc (a se vedea „Prolactina") (15). Nu există astăzi studii precise care să implice estrogenii în apariţia cancerului de sîn sau a altor neoplazii după menopauză (13).

Dintre modificările metabolice din climacteriu corelate cu scăderea estrogenilor face parte şi osteoporoza, definită ca deficit de ţesut osos pe unitatea de volum corelat numai cu funcţia structurală a osului şi nu cu rolul său în homeostazia calcică. Osteoporozele nu sînt deci demineralizări, în sensul strict al cuvîntului, deoarece traveele osoase existente au aspect histologic şi conţinut mineral normal, scăzînd numai cantitatea de ţesut osos mineralizat, evidenţiată radiologic prin creşterea transparenţei osoase (14). Osteoporoza devine evidentă radiologic numai după ce oasele şi-au pierdut 30—50% din conţinutul mineral, afectează tot scheletul, într-un ritm diferit în diferite porţiuni ale sale, predominînd pe corpii vertebrali, ceea ce determină, prin tasarea lor, scăderea în înălţime a indivizilor cu aproximativ 2 cm între 65 şi 85 de ani, dureri dorso-lombare şi tendinţa la fracturi, chiar la traumatisme minime. Boala începe de la vîrsta de 30 de ani, cu un ritm care creşte progresiv şi are o incidenţă medie în populaţia feminină de 25%, diferit apreciată în funcţie de vîrstă şi de rasă. Patogenia osteoporozei din climacteriu nu este precis elucidată, deoarece, cu toate că sterolii sexuali exercită efecte atît asupra metabolismului protidic cît şi asupra celui fosfocalcic, care ar putea interveni în producerea osteoporozelor cînd diminuează producţia de estrogeni, tratamentele îndelungate ale osteoporozelor cu estrogeni nu au efecte durabile. În instalarea osteoporozei din climacteriu intervine probabil alterarea complexă a echilibrului endocrin, cu scăderea mai rapidă a sterolilor sexuali decît a celor CSR, ceea ce determină un bilanţ calcic negativ şi hipocalcemie, care, la rîndul ei, stimulează secreţia de parathormon, avînd ca rezultat intensificarea osteolizei (14). Estrogenii au un efect profilactic faţă de osteoporoza din climacteriu (apare mai precoce în disgeneziile gonadice, după castrare) şi după instalarea acesteia, ei scad rata demineralizării, pozitivează tranzitoriu bilanţul fosfo-calcic, fără însă a vindeca osteopatia (13).

În climacteriu creşte mult incidenţa aterosclerozei în general şi a celei coronariene în special, mortalitatea prin ateroscleroză coronariană ajungînd, de la valori de 10—20 de ori mai mici ca la bărbat înainte de menopauză, la valori egale cu ale bărbatului după aceasta. Nu s-a demonstrat pînă în prezent efectul protector al estrogenilor față de ateroscleroza coronariană și deci nu este sigur că creșterea incidenței ei după menopauză ar fi determinată de scăderea estrogenilor. În plus, la bărbații tratați cu estrogeni (pentru carcinom de prostată), incidența mortalității prin boli cardiovasculare este mai crescută, comparativ cu cei netratați (15). De asemenea, administrarea estrogenilor după menopauză nu modifică lipidograma, transformînd-o într-una de tip premenopauzic (13).

Fiziopatologia involuției gonadice la femeie

Tulburările gonadice din climacteriu pot fi clasificate schematic în menopauză precoce și menopauză întîrziată.

Menopauza precoce, patologică sau indusă artificial, definită ca amenoree secundară în cadrul unui hipogonadism periferic apărut înainte de 40 ani, a fost expusă în cadrul capitolului „Fiziopatologia ovulației“.

Menopauza întîrziată, definită ca prezență a ciclurilor menstruale regulate după 52 de ani (8), nu constituie o raritate și este lipsită de semnificație patologică. Ea trebuie deosebită de continuarea sîngerărilor uterine după 52 de ani, cu sau fără ritmicitate, care impune un studiu clinic și paraclinic amănunțit și urgent, pentru că poate fi determinată de:

— tumori ovariene sau CSR estrogenosecretante;

— fibroame uterine întreținute sau biciuite de tratament estrogenic;

— neoplasme ale corpului uterin;

— tratamentul inadecvat cu estrogeni în doze mari, întrerupte brusc, sau cu preparate topice care conțin estrogeni;

— stresuri psihice sau fizice.

Fiziologia involuției gonadice la bărbat

Funcțiile testiculare — atît spermatogeneza cît și sinteza și secreția de testosteron — se pot menține pînă la vîrste înaintate, bineînțeles la un prag scăzut. Scăderea bruscă a activității secretorii a celulelor Leydig apare doar în condiții patologice: hipogonadism, atrofie testiculară, sechele de orhită urliană, afecțiuni testiculare după intervenții chirurgicale sau după traume locale. Insuficiența leydigiană determină un tablou clinic asemănător celui al femeii la menopauză, denumit și climacteriu masculin sau andropauză și caracterizat prin tulburări neurovegetative pregnante: valuri de căldură, iritabilitate crescută, episoade depresive, labilitate psihică marcată, incapacitate de concentrare, oscilații tensionale ș.a., cărora li se adaugă pierderea libidoului și a potenței sexuale. Data apariției acestor simptome diferă în funcție de patogenie (la hipogonadici, de exemplu, apar de la 40 de ani). Acest sindrom nu face parte în mod normal din procesul de îmbătrînire și poate apărea și la tineri.

Modificările involutive ale aparatului genital sînt de fapt cuprinse în procesul de îmbătrînire, fenomen fiziologic complex, în care sînt antrenate nu numai glandele endocrine, ci și alte sisteme, asupra cărora nu vom insista. Deficitul hormonal, ca urmare a lipsei de secreție de estrogeni, este prezent numai la femeia după menopauză, în schimb la bărbați tulburările testiculului endocrin, ca și ale altor glande endocrine, sînt mult mai fine și, deci, mai greu decelabile. Cunoașterea acestor modificări contribuie la o mai bună înţelegere a mecanismelor cuprinse în procesul de îmbătrînire. Este evident că înaintarea în vîrstă se răsfrînge asupra producţiei, secreţiei şi acţiunii diverşilor hormoni în organism. Faptul că nivelul hormonal este normal nu exclude existenţa unor modificări fiziologice. Dealtfel, nivelul hormonal plasmatic este în funcţie de mai mulţi factori, printre care rata de secreţie, concentraţia proteinelor plasmatice specifice care leagă hormonii, rata degradării metabolice hormonale şi mecanismul de *feedback*, în care sînt cuprinse hipofiza şi hipotalamusul. Din datele de observaţie rezultă că atît sensibilitatea hipotalamusului, cît şi aceea a ţesuturilor-ţintă la hormonii specifici sînt afectate de vîrstă.

La bătrînul sănătos nu se constată modificări semnificative ale greutăţii şi mărimii testiculului. Există totuşi, după 70 de ani, un grad de hipotonie testiculară, paralel cu hipotonia musculară caracteristică vîrstei. Histologia testiculului poate fi normală, dar cel mai des există diverse grade de modificări degenerative. Îngroşarea pereţilor tubilor prin depunerea de ţesut conjunctiv pe membrana bazală este procesul cel mai frecvent întîlnit. Modificarea pereţilor tubilor seminiferi poate determina micşorarea diametrelor tubulare şi poate dăuna activităţii epiteliului germinal, fapt care se traduce prin hipoplazia germinală mai mult sau mai puţin marcată. Picnozele nucleare şi scăderea producerii spermatozoizilor sînt constatări frecvente la vîrste înaintate, în schimb alterări severe, ca hialinizarea tubilor şi oprirea spermatogenezei cu absenţa spermatozoizilor, sînt determinate mai curînd de procese patologice decît de vîrstă. Un astfel de exemplu îl constituie „testiculul atrofic senil“, care a fost multă vreme considerat, în mod eronat, ca fiind o consecinţă a îmbătrînirii. Cu vîrsta, celulele Leydig devin hipoactive, prezentînd semne morfologice de involuţie fibroblastică, dar intensitatea acestor procese prezintă mari variaţii individuale.

Formarea spermatozoizilor în tubi nu încetează la bărbatul senescent, dar există o scădere progresivă a densităţii lor. Se apreciază că după 60 de ani scăderea densităţii este de 30% faţă de aceea a tinerilor, iar după 80 de ani se mai adaugă o scădere de încă 20%. Motilitatea şi viabilitatea spermatozoizilor sînt de asemenea afectate, datorită foarte probabil alterării calităţii secretorii a prostatei şi veziculelor seminale. Este cunoscută dealtfel scăderea cu vîrsta a unor activităţi enzimatice (fibrinolizina, fosfataza acidă ş.a.).

Interesul sexual şi virilitatea scad de asemenea cu vîrsta, dar există mari variaţii individuale. După 50 de ani, perioada refractară a răspunsului sexual se prelungeşte, la tineri erecţia avînd loc la cîteva secunde după stimularea sexuală, în timp ce după 50 de ani durata reacţiei se dublează sau se triplează. După 60 de ani, tulburările sexuale devin şi mai evidente, erecţia penisului se face mai lent, mai dificil, congestia vasculară fiind mai puţin intensă, erecţiile incomplete sînt frecvente, ejaculările devin rapide sau lipsesc. Uneori, ejacularea poate fi slabă, sperma prelingîndu-se din meat fără putere expulzivă. Se constată de asemenea scăderea intensităţii orgasmului şi a numărului de contracţii orgasmice. Scăderea potenţei la bătrîni nu trebuie atribuită numai factorilor hormonali, ci şi factorilor vasculari, erecţia depinzînd atît de irigaţia sanguină adecvată a penisului, cît şi de factori neurogeni. Sexualitatea la bătrîni este influenţată de o serie de factori externi — de mediu, familiali, sociali etc. Dacă în viaţa intraconjugală există o regularitate a frecvenţei coitale ritmul sexual se poate menţine satisfăcător timp îndelungat. Stresul, oboseala, surmenajul sau boala determină scăderea importantă și mai timpurie a potenței sexuale.

Multă vreme dereglările neurovegetative și tulburările sexuale apărute după 50 de ani au fost atribuite insuficienței hormonilor androgeni. În ultimii ani au fost efectuate numeroase explorări hormonale, în scopul stabilirii unor relații între modificările hormonale și vîrstă. Rezultatele nu sînt totdeauna comparabile, datorită varietății tehnicilor utilizate și diversității grupurilor studiate. Concluziile finale rămîn însă unitare. În urma introducerii tehnicilor moderne de dozări hormonale s-a constatat că nivelul testosteronului plasmatic se menține normal pînă la 60 de ani, unii autori găsind valori normale și la 80 de ani. Extinderea studiilor în acest domeniu a indicat creșterea cu vîrsta a capacității de legare a testosteronului (TBG), scăderea concentrației testosteronului liber — considerat ca indice al androgenicității — și scăderea MCR al testosteronului. Nivelul estrogenilor plasmatici (estradiol și estronă) crește moderat dar net.

Întrucît, spre deosebire de nivelul glucuronatului de testosteron urinar, care scade semnificativ cu vîrsta, valorile testosteronului total plasmatic scad moderat, s-au efectuat determinări hormonale plasmatice. Determinările testosteronului plasmatic liber, DHT liber și estradiolului la bărbați între 22 și 61 de ani (grupul I) și la bărbați între 61 și 93 de ani (grupul al II-lea) au demonstrat, la grupul al II-lea scăderea testosteronului liber cu 42% și a DHT liber cu 25%, fără modificarea nivelului DHT total, concomitent cu creșterea nivelului estradiolului (12). La bărbații cu hipertrofie de prostată, avînd vîrsta cuprinsă între 60 și 90 de ani, s-au constatat un nivel scăzut al testosteronului total plasmatic, față de valorile întîlnite la tineri, și valori semnificativ crescute ale DHT (89 ng/100 ml, față de 49 ng/100 ml, media valorilor la bărbații între 20 și 39 de ani). Alți autori, utilizînd cromatografia în strat subțire pentru determinarea DHT, au găsit, la bărbați între 20 și 80 de ani, scăderi semnificative și progresive ale valorilor acestui steroid (9). Aplicarea testelor dinamice de stimulare a testiculului endocrin cu gonadotropi exogeni a arătat că la senescenți testiculul răspunde la stimulul exogen prin creșteri ale producției de testosteron, fără a fi atinse însă valorile de la adultul normal.

În genere, scăderea concentrației testosteronului plasmatic coincide cu creșterea estrogenilor, ceea ce indică un ritm crescut al aromatizării androgenilor, proces care ar putea fi atribuit alterării metabolismului steroizilor sexuali în ficat.

Funcția gonadotropă hipotalamo-hipofizară a fost explorată dinamic prin administrare de LHRH sintetic sau de citrat de clomifen. Valorile bazale ale LH și FSH cresc progresiv începînd de la vîrsta de 45—50 de ani, creșterea cea mai semnificativă fiind înregistrată după 80 de ani. Creșterea valorilor bazale ale FSH și LH la bătrîni are altă semnificație decît la adolescenți; în timp ce la adolescenți modificările hormonale indică dereglarea echilibrului hormonal prin insuficiență hormonală periferică, la bătrîni ele sînt consecința îmbătrînirii axului hipofizogonadic. Dovadă sînt cercetările care au arătat că după administrarea de LHRH răspunsul hipofizar gonadotrop (FSH și LH) a fost găsit subnormal între 60 și 79 de ani, modificările FSH seric fiind mai puțin evidente decît cele ale LH, iar după 80 de ani diminuarea răspunsului la LHRH este și mai accentuată. După administrarea de citrat de clomifen și LHRH s-a constatat scăderea producției testosteronului cu 42%, între 61 și 92 de ani, față de valorile găsite la 40 de ani (11).

În contextul procesului de îmbătrînire trebuie incluse și modificările prostatei: hiperplazia de prostată, care atinge o mare parte a bărbaților în cea de a treia etapă a vieții și cancerul de prostată, care apare de obicei după 70 de ani.

Hiperplazia prostatei este obișnuită după 60 de ani. S-a apreciat că în această perioadă de vîrstă incidența sa este de 30—60% din populația masculină (6). În ceea ce privește incidența cancerului de prostată, datele statistice au indicat că 15 000 de bărbați din 100 000 000 mor anual de această boală.

S-a susținut că prostata se atrofiază cu vremea, idee care a fost ulterior infirmată. Glanda continuă să fie activă, întrucît la mulți bătrîni persistă un grad de activitate epitelială, proces care este accentuat în carcinomul de prostată. Se știe că activitatea testiculară și, în consecință, producția de testosteron controlează diferențierea, creșterea și menținerea funcțiilor secretorii specifice ale prostatei. Identificarea receptorilor pentru androgeni la nivelul prostatei a constituit un pas important în cunoașterea patogeniei modificărilor glandei legate de vîrstă. S-a constatat astfel că reducerea testosteronului, cu formarea 5α-dihidrotestosteronului, sînt procese intim legate de dezvoltarea hiperplazică a glandei. În prostata de om metaboliții principali ai testosteronului sînt DHT și cei doi produși principali 17β-5α-androstandiolii (3α și 3β-diolii). Acești metaboliți au rol distinct în creșterea și diviziunea celulelor prostatei. S-a dovedit recent că prostata hiperplazică conține de patru-cinci ori mai mult DHT decît prostata normală și că în astfel de cazuri este crescută, nu numai producția, dar și secreția prostatică de DHT. S-a presupus că la baza acestei afecțiuni ar putea exista o dereglare enzimatică, ipoteză care a fost confirmată recent. Astfel, studii pe omogenate de prostată normală și de prostată hiperplazică au demonstrat, în prostata hiperplazică o activitate crescută a enzimei 5α-reductază, răspunzătoare de conversiunea testosteronului în DHT (86,3±8,8 pmoli/mg proteină/30 min. față de 31,4 ± 4,5 pmoli/mg proteină/30 min. în țesutul prostatic normal). În schimb, activitatea 3β-hidroxisteroiddehidrogenazei a fost crescută în țesutul prostatic normal (69,9 ± 7,7 pmoli/mg proteină/30 min., față de 54 ± 5,7 în prostata hiperplazică) (2). Datele enzimologice au fost confirmate de curînd de studii hormonale care au evidențiat valori crescute ale DHT seric la bărbații de 60—80 de ani cu hipertrofie de prostată (81 ± 4 ng/100 ml, față de 67 ± 3 ng/100 ml la bărbații sănătoși de aceeași vîrstă) (3). Nu s-au constatat însă diferențe semnificative ale nivelului testosteronului plasmatic între bărbații sănătoși și cei cu hiperplazie de prostată. În cancerul de prostată s-a observat acumularea de testosteron în țesutul prostatic, ceea ce sugerează rolul acestui hormon în etiologia cancerului de prostată hormonaldependent. Pe baza acestor considerații au fost aplicate, în scop terapeutic, substanțe capabile să inhibeze conversiunea testosteronului în DHT și în 3α- și 3β-dioli. Unele preparate acționează scăzînd legarea DHT de fracția citosolică (17β-estradiolul, dietilstilbestrolul), iar altele scad legarea DHT de nucleu (acetatul de cyproteron, 17β-estradiolul etc).

În procesul de îmbătrînire a fost cercetată și activitatea altor glande, în afara hipofizei gonadotrope și a testiculului (16). Cu vîrsta, se pare că hipofiza scade ca mărime cu mai mult de 20%, dar nu s-a găsit o scădere marcată a hormonului de creștere (GH), după cum nici conținutul hipofizei în TSH nu pare să fie afectat. Numeroase studii recente s-au ocupat de variaţiile neurohormonilor hipotalamici în procesul de îmbătrînire. La şobolanul senescent răspunsul hipofizei la extractul hipotalamic care conţine neurohormoni este minim, pe cînd la şobolanul tînăr răspunsul este puternic. Mai mult chiar, GnRH lipseşte în creierul animalului senescent. La bătrîni scade răspunsul GH la hipoglicemie sau după perfuzia cu arginină. Tiroida răspunde de asemenea deficitar la stimulul tireotrop, după perfuzia de TRH media creşterii maxime a valorilor hormonului tireotrop este cu 40% mai scăzută între 60 şi 80 de ani, faţă de media obţinută la tineri.

Studii pe şobolan au arătat că funcţia neurohipofizară este afectată de procesul de îmbătrînire, în schimb la om datele nu sînt concludente S-a constatat însă că nucleii supraoptici şi paraventriculari, implicaţi în secreţia hormonului antidiuretic, prezintă modificări citologice importante şi specifice legate de vîrstă. Spre deosebire de animale, la om suprarenala nu prezintă modificări morfologice importante. S-au descris doar alterări microscopice ale zonei glomerulate şi prezenţa de noduli corticali. Concentraţia plasmatică a cortizolului, ca şi cea a tiroxinei, nu este alterată de vîrstă, dar rata de producţie scade cu 30% faţă de valoarea adultului, ceea ce denotă alterarea activităţii enzimelor cuprinse în metabolizarea steroizilor la nivel hepatic. Scăderea progresivă a 17-CS la bătrîni, ajungînd la 50% din valorile descrise la tineri, reflectă scăderea producţiei de androgeni suprarenalieni, care sînt secretaţi sub formă de sulfoconjugaţi, androsteron şi DHEA. Nivelul plasmatic al acestor steroizi, în special al DHEA, este strîns legat de vîrstă şi, uneori, la vîrste înaintate, ei pot dispărea din plasmă.

În ceea ce priveşte sistemul nervos simpatic, bătrînii diferă de tineri în sensul că răspunsul simpatic este scăzut la stresuri farmacologice sau psihofiziologice. Întrucît unele răspunsuri sînt mediate de hipotalamus, este clar că efectul vîrstei se exercită mai ales la acest nivel. Hiporeactivitatea hipotalamusului la bătrîni a fost observată prin alterarea răspunsurilor vasculare la unele medicamente. Dealtfel s-a demonstrat nivelul scăzut al norepinefrinei şi creşterea activităţii monoaminooxidazei (MAO) în creierul vîrstnicilor.

În concluzie, îmbătrînirea afectează diverse aspecte ale reglării neuroendocrine dar activitatea diferitelor glande endocrine nu este afectată în egală măsură. Cunoştinţele în acest domeniu sînt încă limitate.

Bibliografie selectivă

1. ADAMS M., COOKE I. D. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1974, *1*, 2, 285—312.
2. BRUCHOWSKY N. — Vth Int. Congr. Endocr., Hamburg, 18—24.VII. 1976, p. 186.
3. CHISHOLM G. D., GHANADIAN R. — Vth Int. Congr. Endocr., Hamburg, 18—24.VII.1976, p. 186.
4. COUTTS J. R. T. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1976, *3*, 1, 63—88.
5. DALLENBACH-HELLWEG G. — Histopatology of the endometrium, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1975, p. 78—82.
6. GELLER J., BARON A., KLEINMAN S. — *J. Endocr.*, 1970, *48*, 289.
7. HAMSELL D. I., GRODIN J. M., BRENNER P. F., SIITERI P. K., MCDONALD P. C. — *J. clin. Endocr. Metab.*, 1974, *38*, 476—479.
8. JEFFCOATE T. N. A. — Principles of gynaecology, ed. a III-a, Ed. Butterworth, London, 1967.
9. LEWIS J. C., GHANADIAN R., CHISHOLM G. D. — Proceedings of the Society of Endocrinology, London, 21.V. 1975.

10. MATEŞ I. — Ginecologie geriatrică, Ed. medicală, Bucureşti, 1973.

11. MAZZI C., RIVA L. R., BERNASCONI D. — În vol.: „The endocrine function of human testis“ (sub red. James V. M. T.), vol. II, Academic Press, New York, 1974, p. 51.

12. PIRKE K. M., DOERR P. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1973, *74*, 792.

13. SPEROFF L., GLASS R. H., KASE N. G. — Clinical gynecologic endocrinology and infertility, Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1975.

14. TEODORESCU-EXARCU I. — Fiziopatologia metabolismelor, vol. I, Litografia I.M.F., Bucureşti, 1976.

15. VILLEE DOROTHY B. — Human endocrinology, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1975.

16. WILLIAMS R. H. — Textbook of endocrinology, ed. a V-a, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974.

starea
de gestație

Starea de gestaţie este definită prin totalitatea modificărilor biologice care au loc în organismul matern, graţie cărora se realizează un echilibru funcţional ce asigură acceptarea, creşterea şi dezvoltarea oului. Aceste modificări au la bază procese integrative deosebit de complexe, care evoluează fazic şi realizează legături funcţionale extrem de eficient coordonate între cele două organisme atît de diferenţiate genetic.

Evoluţia normală a sarcinii este condiţionată de semnalizarea organismului matern a prezenţei oului implantat, de instalarea toleranţei imunologice faţă de ou, care din punct de vedere imunologic poate fi echivalat unei alogrefe şi apoi de producerea unor modificări adaptative materne necesare pentru creşterea şi dezvoltarea optimă a organismului fetal.

Activitatea ciclică hipotalamo-hipofizo-ovariană şi modificările consecutive care au loc la nivelul organelor genitale feminine pregătesc în fiecare lună organismul femeii pentru eventualitatea unei sarcini. În cazul cînd nu se produce fecundaţia ovulului toată această pregătire eşuează şi ciclul se reia după menstruaţie, în timp ce dacă ovulul a fost fecundat modificările secretorii ale mucoaselor organelor genitale interne, realizate sub stimul estro-progesteronic, oferă condiţii optime pentru dezvoltarea oului, atît înainte de implantare, cît mai ales după aceea. După implantare oul preia rapid controlul troficităţii şi funcţionalităţii corpului galben prin secreţia de HCG, care, acţionînd ca o gonadotropină luteotrofică, determină profunde modificări morfo-funcţionale ale corpului galben menstrual, transformîndu-l în corp galben gestaţional — glandă endocrină fundamentală în primele săptămîni pentru menţinerea sarcinii. O primă consecinţă a dezvoltării corpului galben gestaţional este creşterea secreţiei estro-progesteronice, care semnalizează centrilor nervoşi prezenţa oului implantat şi, printr-un mecanism de feedback *negativ, le întrerupe activitatea ciclică. Astfel, bioritmul menstrual este înlocuit cu cel gestativ, pe o durată de aproximativ 280 de zile.*

Oul şi anexele sale, prin materialul genetic de origine paternă, sînt antigenice pentru organismul matern şi ca atare ar trebui să fie rejectate prin mecanismele umorale şi celulare declanşate de orice alogrefă, mai ales că la nivelul placentei se stabileşte imediat după nidaţie un contact direct între endometrul matern şi trofoblastul ovular. Cu toate acestea, sarcina este perfect tolerată şi eliminarea la termen a produsului de concepţie are loc ca urmare a declanşării contractilităţii uterine şi nu a unor mecanisme imunologice, demonstrînd că în timpul sarcinii se stabilește un tip special de corelații imunologice materno-fetale, care au ca rezultat toleranța imunologică a organismului matern față de alogrefa fetală. Numeroasele cercetări efectuate în vederea lămuririi acestui „paradox imunologic“ au dus la concluzia că toleranța organismului matern față de alogrefa feto-placentară este rezultatul unor mecanisme imunologice active. S-a precizat că în sarcină se realizează, concomitent și sub influența acelorași antigene feto-placentare, atît o reacție de respingere, caracterizată prin mobilizarea de limfocite și prin sinteza de anticorpi citotoxici antiplacentari, cît și o reacție antagonistă, de facilitare, care predomină în condiții fiziologice și care protejează structurile non-self ovulare. Doar în cazuri excepțional de rare acest dezechilibru fiziologic se inversează și atunci apare avortul imunologic (a se vedea „Corelațiile imunologice materno-fetale“).

Placenta, care se dezvoltă și se maturizează rapid, ajunge ca în cîteva săptămîni de la implantarea oului să secrete cantități mari de hormoni sterolici și proteici, cu acțiuni și structură asemănătoare sau chiar identice cu ale hormonilor secretați la femeia negravidă și la gravide la începutul sarcinii de către adenohipofiză, ovare și corticosuprarenale. Ca urmare, placenta va prelua progresiv, în cea mai mare parte, funcția secretorie a acestor glande endocrine, asigurînd organismului matern, iar pentru hormonii care străbat placenta și organismului fetal, surplusul hormonal necesar pentru a permite creșterea și dezvoltarea optimă a produsului de concepție. Producția placentară de hormoni diferă în diversele perioade ale sarcinii, atît cantitativ, cît și calitativ, este constantă și neregulată pentru anumiți hormoni, dar variabilă și reglabilă pentru alții, se realizează în cadrul unor corelații complexe cu organismul matern, dar și cu acel fetal, asigurînd „un sistem automenținut care se bucură în cel mai înalt grad posibil de independența față de mediul său“ (Medawar).

Modificările morfo-funcționale complexe care au loc în organismul matern sub influențe hormonale intricate afectează, în grade diferite, diversele organe și funcții materne, se află într-o corelație intimă permanentă și sînt interpretate obișnuit ca avînd rolul de a adapta organismul mamei la necesitățile în creștere permanentă ale fătului. Dar o serie de cercetări au precizat că aceste modificări „adaptative“ se instalează încă din primele săptămîni de sarcină, deci înainte de a fi solicitate de dezvoltarea oului, ceea ce dovedește că este vorba de modificări fundamentale. cu o condiționare încă *insuficient cunoscută, care pregătesc din timp organismul matern, astfel ca să nu sufere creşterea şi dezvoltarea fetală în stadiile avansate ale sarcinii şi bineînţeles şi pentru ca evoluţia sarcinii să aducă cît mai mici prejudicii organismului mamei.*

Urmarea intrării în funcţie a acestor modificări „adaptative“ gestaţionale va fi modificarea nivelului multor constante umorale şi a multor parametri funcţionali, faţă de mediile femeilor negravide, modificări care, în afara stării de gestaţie, ar indica o patologie extrem de complexă. Astfel, gravida cîştigă în greutate 10—12 kg în decurs de cîteva luni, este subfebrilă, oboseşte uşor, este tahicardică şi tahipneică, are metabolismul bazal crescut, prezintă edeme ale membrelor inferioare, multiple modificări hematologice (anemie, hipoproteinemie, hipoosmolaritate plasmatică, creşterea V.S.H. etc.), precum şi alterări renale (glucozurie, aminoacidurie, albuminurie etc.). Toate aceste modificări, care au făcut pe unii autori să afirme că graviditatea creează propriile sale legi homeostazice (Hytten şi Lind), retrocedează prompt, total şi definitiv după naştere, dovedind că se datorau unor modificări funcţionale cu mecanisme complexe, declanşate şi întreţinute de prezenţa sarcinii.

Influenţele sarcinii asupra diverselor constante funcţionale şi umorale trebuie să fie binecunoscute pentru a putea fi diferenţiate de modificările care semnalizează prezenţa unor variate stări patologice anterioare sarcinii sau concomitente cu ea. Dacă modificările fiziologice nu trebuie să fie prevenite sau corectate, deoarece s-ar putea să prejudicieze evoluţia normală a sarcinii, în schimb se vor aplica din timp şi energic toate metodele terapeutice care permit aducerea la normal a diverşilor parametri funcţionali şi umorali dereglaţi de diverse stări patologice prezente la gravide. Aceasta reprezintă cea mai bună metodă pentru scăderea mortalităţii perinatale, deoarece principalele cauze ale mortalităţii fetale rămîn încă avortul spontan, naşterea prematură, dismaturitatea şi anumite malformaţii fetale, uneori determinate de adaptarea nefiziologică a organismului matern; de asemenea, disadaptarea organismului matern la starea de gestaţie, prezentă mai ales în cazul unor gravide cu diverse afecţiuni prealabile, dar apărînd uneori ca o complicaţie a sarcinii, stă la baza unor grave pericole pentru organismul matern.

FECUNDAŢIA, OUL NEIMPLANTAT, IMPLANTAŢIA ŞI PLACENTAŢIA

Fecundaţia

Fecundaţia, definită ca unirea celor doi gameţi de sexe diferite — spermatozoidul şi ovulul — pentru a forma celula-ou, care este începutul obligatoriu al dezvoltării unui nou individ, reprezintă procesul fundamental al reproducerii sexuate. La om şi la celelalte mamifere, fecundaţia este internă, producîndu-se în regiunea ampulară a trompei. Procesul reprezintă un moment dintr-un lanţ de evenimente foarte fin reglate, prin care spermatozoidul, depus în vagin prin ejaculare în timpul actului sexual, şi ovulul, eliminat din ovar prin ovulaţie, sînt transportaţi şi transformaţi astfel încît ajunşi în zona în care are loc fecundaţia, să fie posibilă sumarea materialului genetic de provenienţă paternă şi maternă în celula-ou şi iniţierea primei sale diviziuni de segmentare.

Ovulul care va fi eliminat din foliculul ovarian matur prin procesul ovulaţiei suferă, în cursul creşterii şi maturizării foliculare, un proces de maturaţie (a se vedea „Ciclul ovogenetic ovarian"), devenind apt pentru penetraţia spermatică. Ovulele, care şi-au început prima diviziune meiotică înainte de naştere, sînt prezente în foliculii ovarieni ca celule tetraploide în stadiul diploten şi rămîn ca atare, în repaus, timp de 15—45 de ani, pînă cînd foliculul care le conţine începe procesul de creştere, în tot acest interval suferind doar o evoluţie lentă, manifestată prin apariţia de granule în citoplasmă. În momentul cînd foliculul începe dezvoltarea sub acţiunea FSH, ovulul creşte de la 40 μ, cît are în foliculii primordiali, la 100—150 μ, structurile sale citoplasmatice se complică, formînd un sistem complex de cisterne predominant perinucleare, iar mitocondriile manifestă semne de activitate intensă. Simultan, în jurul său apare *membrana pellucida*, bogată în glicoproteine şi mucopolizaharide secretate probabil de celulele granuloasei şi străbătută de numeroase canale prin care pătrund microvilozităţi ale ovocitului şi ale celulelor granuloase, ultimele ajungînd în parte pînă în preajma nucleului ovocitului şi avînd rol nutritiv pentru acesta (Fig. 29). Prima diviziune meiotică a ovocitului se termină în preajma ovulaţiei, în foliculul matur şi are ca rezultat eliminarea în spaţiul perivitelin a primului globul polar. Acest proces este sub controlul gonadotropinelor, dar depinde şi de dimensiunea foliculului: la şoareci ovocitele din foliculii în stadiu preantral nu răspund la stimulii gonadotropi, nici *in vivo*, nici *in vitro* (în culturi), în timp ce ovocitele din foliculii care au suferit fenomenul de cavitaţie răspund la stimulii gonadotropinici prin terminarea primei diviziuni meiotice. Nu este încă precizat dacă inhibiţia este produsă de celulele granuloasei, de modificări ale receptorilor gonadotropinici sau de alţi factori (8). Prin ovulaţie se elimină din folicul ovulul înconjurat de *mem-*

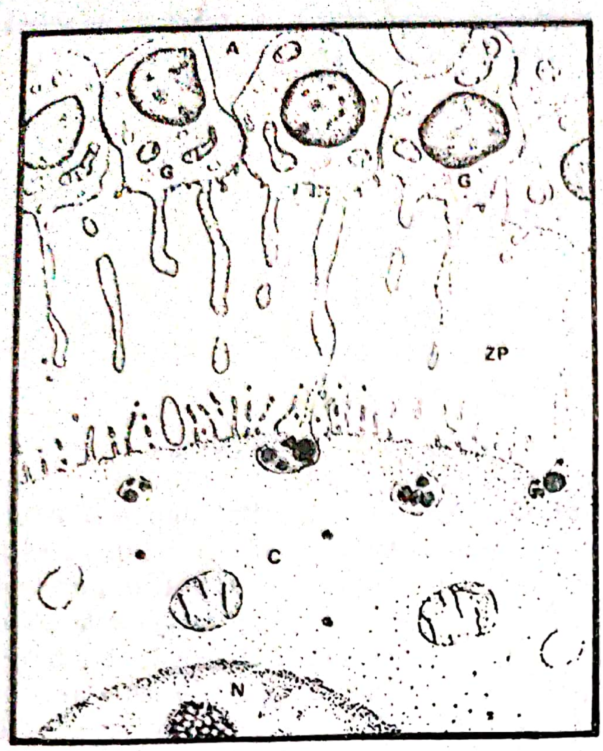


Fig. 29 — Structura zonei *pellucida* (ZP) din jurul unui ovocit aflat într-un folicul de Graaf. Microvilozitățile ovocitului se întrepătrund cu cele ale celulelor granuloase (*G*), care ajung pînă în citoplasma ovocitară (*C*) (reprodusă după T. J. Baker).

brana pellucida și de celule foliculare, care în apropierea acesteia sînt dispuse strîns în *cumulus*-ul *proliger*, în timp ce către periferie sînt dispuse în *corona radiata;* la om și la alte mamifere superioare, spre deosebire de rozătoare, celulele *cumulus*-ului se despart precoce de ovul după ovulație, astfel încît spermatozoizii vin mai rapid în contact cu *zona pellucida* (34).

Captarea ovulului de către trompă și transportul său la sediul fecundației, discutate la capitolul intitulat „Ciclul tubar", sînt procese care au loc rapid, astfel încît fecundația este posibilă încă din primele 12 ore de la ovulație.

Spermatozoizii, a căror structură și funcție au fost amplu analizate la capitolul intitulat „Sperma", suferă în căile genitale feminine o reducere numerică drastică, precum și numeroase modificări morfo-funcționale care îi fac apți de a produce fecundația. Pentru realizarea acestor modificări este necesar ca inseminarea vaginală să se facă prin ejacularea a minimum 2 ml spermă, care să conțină peste 20×10^6 spermatozoizi/ml, dintre care cel puțin 40% să fie mobili și 60% să fie morfologic normali (44). Contrar părerii clasice că vaginul constituie un mediu ostil pentru spermatozoizi prin aciditatea sa, s-a demonstrat că în timpul contactului sexual, imediat după ejaculare, mediul vaginal se alcalinizează puternic și tranzitoriu (a se vedea „Actul sexual"), modificare ce favorizează mobilitatea spermatozoizilor, care, prin mișcări proprii, trec rapid în canalul cervical, ce constituie un adevărat rezervor de spermatozoizi. Semnificația biologică a rezervorului cervical de spermatozoizi este aceea de protecție față de acțiunea capacitantă a mediului uterin și/sau tubar, proces care le scurtează durata de viață (23). Canalul cervical, cu structura sa particulară și cu mucusul care are proprietăți optime pentru penetrația spermatică în preajma ovulației, eliberează spermatozoizii mobili (și normali?), în ritm lent și continuu, către cavitatea uterină, în timp ce spermatozoizii imobili, cei ai altor specii sau cei față de care sînt prezenți anticorpi în mucus, sînt fagocitați și/sau eliminați pasiv în vagin de curentul de mucus (a se vedea „Ciclul cervical").

Progresiunea spermatozoizilor în cavitatea uterină se face printr-un mecanism încă neprecizat, diferit de mișcările proprii, deoarece durata minimă de timp în care primii spermatozoizi ajung la joncțiunea tubo-uterină este mai mare decît viteza de deplasare prin mișcări proprii; s-au incriminat în acest proces contracțiile uterine periovulatorii (a se vedea „Ciclul miometrial") și fluxul secrețiilor uterine care se deplasează spre vagin, ambele procese strîns dependente de nivelul crescut al estrogenilor în acest moment. Prostaglandinele prezente în plasma seminală par a avea o acțiune redusă asupra progresiunii uterine a spermatozoizilor, deoarece lichidul seminal nu pătrunde în mod normal în uter și introducerea sa experimentală deasupra orificiului cervical intern determină tulburări. Mai probabil este că transportul uterin al spermatozoizilor se face printr-un echilibru între deplasarea spre orificiul cervical al fluxului de mucus, care lipește spermatozoizii de endometru, și contracțiile uterine segmentare, care creează perioade de oprire a fluxului de mucus, în care spermatozoizii se deplasează ascendent. Acest mecanism de echilibru, demonstrat la iepure și oaie prin numărarea spermatozoizilor din diferite porțiuni ale tractului genital feminin, la intervale progresiv crescînde după coitul fecundant, la femeie poate fi numai postulat (44).

Trecerea spermatozoizilor prin joncțiunea tubo-uterină și prin trompă este de asemenea un proces complex, în care sînt implicate, în afară de motilitatea proprie a spermatozoizilor, procesele de secreție și curgere a lichidului tubar către capătul abdominal al trompei, precum și motilitatea autonomă tubară, care creează mici buzunare în mucoasa istmului tubar, constituind un al doilea rezervor de spermatozoizi. Procesele de secreție și motilitate tubară sînt foarte fin coordonate de către hormonii ovarieni, fiind astfel sincronizate încît transportul spermatic maxim să coincidă cu ovulația (a se vedea „Ciclul tubar“).

În cursul transportului spermatozoizilor din vagin în trompă, numărul lor scade mult, ca expresie a unui proces de selecție, cei mai mulți fiind eliminați cu secrețiile vaginale la exterior, cu secreția tubară în cavitatea peritoneală, sau fiind fagocitați în lumenul uterin de către leucocitele migrate aici, ca răspuns la prezența spermatozoizilor. Ponderea fiecăruia dintre aceste mecanisme de înlăturare a spermatozoizilor care nu îndeplinesc cerințele calitative optime pentru fecundație, este diferită de la o specie la alta (23). Pătrunderea activă a spermatozoizilor în endometru sau endosalpinx și fagocitarea lor la acest nivel sînt infirmate astăzi, fiind considerate ca artefacte (23). Durata de păstrare a capacității fecundante a spermatozoizilor din tractul genital feminin este mai scurtă decît durata de timp în care ei sînt mobili (a se vedea „Spermatozoidul“) și variază în limite destul de largi, în funcție de specie. La om această durată este apreciată la aproximativ 24 de ore după inseminarea vaginală, deși au fost găsiți și după șapte-opt zile spermatozoizi mobili, atît în mucusul cervical, cît și în trompe sau peritoneu (23, 34). La animale modificările ciclice de comportament sexual în cadrul ciclului estral fac ca femela să nu accepte contactul sexual decît în perioada estrală, cînd există șansa maximă să se producă fecundația, în timp ce la om, actul sexual fiind conștient și reproducerea supusă voinței, este necesară cunoașterea variațiilor de fertilitate ale cuplului legate de ciclul sexual al femeii. Cunoașterea intervalului de timp cît spermatozoizii își păstrează capacitatea fecundantă în căile genitale feminine este necesară, atît pentru dirijarea în timp a contactelor sexuale în unele forme de infecunditate a cuplului, astfel încît prin indicarea lor în perioada ovulației să se asigure probabilitatea maximă de fecundație, cît și pentru contracepție, cînd se urmărește evitarea perioadei fertile.

În uter și/sau trompă spermatozoizii suferă *procesul de capacitație* (a se vedea „Spermatozoidul“), care inițial a fost descris ca o proprietate dobîndită de spermatozoizi în tractul genital feminin, care-i face capabili să traverseze învelișurile ovulare (*cumulus oophorus* și *membrana pellucida*) (5). Deoarece s-a observat că toți spermatozoizii prezenți în grosimea membranei *pellucida* şi în spaţiul perivitelin au suferit reacţia acrosomului, definiţia capacitaţiei s-a restrîns treptat la modificarea membranei spermatozoizilor în tractul genital feminin, care le permite să sufere reacţia acrosomială cînd ajung în apropierea membranei *pellucida* (10). Capacitaţia intervine ca o etapă preliminară a fecundaţiei, obligatorie la toate mamiferele, avînd semnificaţia biologică, probabil, de înlăturare a protecţiei spermatozoizilor faţă de acţiunea fagocitantă şi/sau litică a mucoaselor căilor genitale masculine şi feminine (44). Durata şi locul în care se realizează capacitaţia sînt variabile de la o specie la alta: durata variază între două şi şase ore iar sediul este uterin şi/sau tubar, cu predominanţa unuia sau altuia dintre ele. Capacitaţia uterină este mai strîns dependentă de modificările hormonale, ea fiind alterată la iepure de ooforectomie, de pseudosarcină sau de excesul de progesteron, în timp ce capacitaţia tubară este mai puţin afectată de modificările hormonale (11). Procesul capacitaţiei presupune modificări variabile de la o specie la alta, morfologice (ale acrosomului şi ale membranelor plasmatice), funcţionale (creşterea vitezei de deplasare şi scăderea duratei de viaţă) şi biologice (creşterea ratei metabolice) (3) şi implică cel puţin două etape, dintre care prima este nespecifică, putînd să aibă loc şi în căile genitale ale altor specii, în timp ce a doua este specifică (11). Studii efectuate în cadrul experimentelor de fecundaţie umană *in vitro* arată că aparent spermatozoizii umani pot suferi spontan fenomenul de capacitaţie în condiţii fizico-chimice create artificial (9), dar, deoarece prezenţa gonadotropinelor exogene în mediu determină o creştere semnificativă a numărului de spermatozoizi din membrana *pellucida* numai în prezenţa celulelor satelite ale ovulului, se presupune că în aceste cazuri mediatorii capacitaţiei sînt celulele din *corona radiata* şi din *cumulus*-ul *proliger*, care sînt activate de gonadotropine (53).

Reacţia acrosomială constă în fuziunea pe alocuri a membranei acrosomiale externe cu membrana plasmatică a spermatozoidului, dînd aspectul de veziculare a zonelor dintre punctele de fuziune. Reacţia acrosomială afectează cele două treimi anterioare ale acrosomului (a se vedea „Spermatozoidul") şi trebuie diferenţiată de falsele reacţii acrosomiale observate în experimentele de fecundaţie *in vitro*, ca rezultat al îmbătrînirii sau al unor traumatisme (12). Reacţia acrosomială este consecutivă capacitaţiei şi se produce cînd spermatozoidul trece printre celulele foliculare din jurul ovocitului, sub acţiunea acestora şi/sau a lichidului folicular. Trecerea spermatozoizilor printre celulele din *corona radiata* este însoţită de numeroase pierderi sub raport numeric, prin fagocitarea lor de către celulele respective. Prin *membrana pellucida* nu trec decît spermatozoizii care au fost capacitaţi şi au suferit reacţia acrosomială, în timp ce ceilalţi se acumulează la suprafaţa ei. Fuziunea spermatozoidului cu ovocitul poate să se producă, la om, în condiţii experimentale, chiar fără să fie precedată de reacţia acrosomială, dacă în prealabil s-a înlăturat *zona pellucida*, ceea ce arată că singura semnificaţie funcţională a reacţiei acrosomiale este de a permite străbaterea zonei *pellucida*. Traversarea membranei *pellucida* debutează prin contactul direct dintre membrana internă a acrosomului şi substanţa zonei *pellucida*, prin care proteinaza acrosomială produce hidroliză localizată, determinînd săparea în aceasta a unui canal cu direcţie tangenţială. Marginile canalului de penetraţie au o densitate electronică redusă şi uniformă, ceea ce arată că activitatea proteolitică este strîns legată de membrana internă a acrosomului şi nu difuzează în restul membranei *pellucida*.

După ce primul spermatozoid a pătruns în spaţiul perivitelin şi a intrat în contact, prin regiunea sa postacrosomială, cu membrana vitelină, încetează mişcările cozii spermatozoidului, iar în ovul apar numeroase granule corticale cu densitate electronică crescută, care-şi varsă conţinutul în spaţiul perivitelin. Produsele astfel eliberate fac ca din acest moment *membrana pellucida* să devină rezistentă sau să inactiveze direct proteinaza acrosomială a altor spermatozoizi. Acest mecanism, cunoscut sub numele de *reacţia zonei pellucida* sau *reacţia zonală*, are o importanţă funcţională majoră pentru asigurarea fecundaţiei monospermatice. Cînd se fecundează ovule normale nu se întîlnesc niciodată spermatozoizi suplimentari în spaţiul perivitelin, ci numai la exteriorul zonei *pellucida*, în timp ce atunci cînd se produce fecundarea unor ovule la care în prealabil s-a lizat experimental *zona pellucida*, sau aceasta este fracturată, se observă frecvent fecundaţie polispermatică. Fiind stabilit că poliploidia este o condiţie letală la om, este evident că *membrana pellucida* joacă un rol capital în reglarea fecundaţiei, prin blocarea polispermiei. Mecanismul reacţiei zonale nu este precizat, dar constă probabil într-o restructurare conformaţională a moleculelor zonei, deoarece la animal digestia triptică a acesteia este mai dificilă după fecundaţie decît înainte (11).

Trecerea conţinutului spermatozoidului fecundant în ooplasmă se realizează la om prin *fuziunea membranelor* din regiunea postacrosomială a spermatozoidului cu oolema ovocitului, proces care nu este cunoscut în detaliu, dar este probabil asemănător celui de fuziune celulară, indus de virusuri sau de lizolecitină. Fuziunea gameţilor la om, aşa cum o descriu studiile de fecundaţie *in vitro*, pare diferită de aceea de la alte mamifere, la care numai jumătatea distală a spermatozoidului suferă procesul de fuziune, în timp ce jumătatea proximală este încorporată într-o veziculă fagocitară (11). După fuziune, structurile caracteristice spermatozoidului suferă o evoluţie caracteristică, ce debutează prin separarea celor două membrane nucleare ale sale şi prin dispersarea cromatinei nucleare, urmînd unei faze tranzitorii de hipercondensare. Mitocondriile piesei intermediare a flagelului de dispersează în ooplasmă şi devin neidentificabile, suferind probabil un proces de liză. Structura spaţială a fibrelor periferice ale piesei intermediare se dezorganizează şi acestea suferă fenomenul de liză, urmat şi de liza nervurilor transversale ale membranei fibroase a piesei principale a flagelului, singurul element structural identificabil al flagelului fiind regiunea axială. Transformarea nucleului spermatozoidului în *pronucleu mascul* este indicată de creşterea sa în volum, prin hidratarea masivă a cromatinei şi implică sinteza de membrane pronucleare, fie *de novo*, fie prin reasamblarea prin coalescenţă a veziculelor reticulului ergastoplasmic din vecinătate, ambele procese utilizînd energia furnizată de mitocondriile ovocitului situate în vecinătate. Pronucleul mascul se identifică prin prezenţa într-o zonă de pe suprafaţa sa a resturilor filamentelor axiale.

Contactul gameţilor determină şi activarea ovocitului, care constă în reluarea diviziunii meiotice de la metafaza a II-a, trecînd rapid prin anafază şi telofază şi ajungînd la expulzarea în spaţiul perivitelin a celui de al doilea globul polar, caracterizat prin prezenţa cromatinei şi absenţa cvasitotală a granulelor corticale. În această fază primul globul polar este încă vizibil în spaţiul perivitelin, fiind caracterizat prin prezenţa cromatinei şi a numeroase granule corticale cu densitate electronică mare. Cei 23 de cromozomi ai ovocitului distribuiţi în ooplasmă se încorporează progresiv în *pronucleul femel*, care apare prin hidratarea cromatiniană şi sinteza membranei nucleare. Pronucleul femel este identificabil prin relaţiile sale topografice cu al doilea globul polar şi prin prezenţa în interiorul său a nucleolilor cu densitate electronică mare.

Cînd cei doi pronuclei ating dimensiunile maxime, ei se localizează în centrul ovulului şi rămîn un timp separaţi printr-o lamă fină de ooplasmă, timp în care are loc sinteza rapidă de ADN nuclear şi scindarea cromosomilor de provenienţă maternă şi paternă. Ulterior se produce *singamia* nucleară, prin schimbul de material cromatinian la nivelul interdigitaţiilor care se stabilesc între membranele pronucleilor, urmată de dispariţia acestor membrane şi condensarea materialului cromatinian în cromosomi. În momentul cînd apare aparatul microtubular al fusului primei diviziuni a oului şi cromosomii se dispun în placa ecuatorială, fecundaţia este practic terminată şi începe dezvoltarea oului (55). Durata fecundaţiei este estimată la aproximativ 30 de ore, pe baza experimentelor *in vitro*, precum şi pe baza recoltării din trompe a unui ovul cu doi pronuclei la 26 de ore după actul sexual şi a unui ou în stadiul de două celule la 60 de ore după actul sexual şi apreciat, ca vîrstă, la 36 de ore (48).

Oul neimplantat

După fecundaţie în ampula tubară oul nou-format îşi începe dezvoltarea prin diviziuni rapide, simultan fiind transportat către sediul implantării situat în cavitatea uterină. Perioada de viaţă tubară a oului este de aproximativ cinci zile şi se desfăşoară în porţiunea istmică a trompei, după care, în ziua a cincea de la fecundaţie, în stadiul de blastulă cu 8—16 blastomere, se produce trecerea prin joncţiunea tubo-uterină în uter, unde diviziunile continuă activ timp de 24 de ore, după care se produce implantarea. Staţionarea tubară a oului şi trecerea sa în uter este foarte precis reglată de echilibrul estro-progesteronic din faza secretorie precoce şi mijlocie a ciclului sexual (a se vedea „Ciclul tubar"). Această secvenţă evolutivă este indicată atît de studiile efectuate pe ouă umane *in vitro*, care arată că stadiul de 16 celule este atins la 85 de ore după fecundaţie, stadiul de morulă după 111—135 de ore şi stadiul de blastocist după 123—147 de ore (31), precum şi de studii clinice care arată că embrionul uman intră în uter *in vivo* în stadiul de 8—16 blastomere (27). Tot studiile *in vitro* au demonstrat că pentru diviziunea activă a oului în mediul tubar sînt necesare condiţii fizico-chimice foarte precise şi diferite la om faţă de alte mamifere: presiunea osmotică optimă 285—300 mOsm/l, pH = = 7,3, CO_2 5% în faza gazoasă, oxigen, acizi aminaţi, vitamine şi ser uman; acesta din urmă este strict necesar pentru ca diviziunea să depăşească stadiul de 8 celule.

Există numeroase studii la mamifere, şi în special la rozătoare, asupra compoziţiei fizico-chimice a mediilor tubar şi uterin, în care au loc primele etape de creştere şi diviziune a oului, în schimb pentru specia umană numărul studiilor este mult mai redus. Fluidul tubar asigură, în perioada postovulatorie, toate condiţiile necesare creşterii şi diviziunii iniţiale a oului. Conţinutul său electrolitic este asemănător cu cel al plasmei, cu excepţia potasiului, care se găseşte în concentraţii mai mari. Proteinele din lichidul tubar se află în concentraţii de 10 mg/ml, deci mai reduse decît în plasmă, şi prezintă un spectru diferit, caracterizat prin prezenţa unor fracţiuni care nu se găsesc în plasmă: proteine cu mobilitate electroforetică apropiată, dar mai mică decît aceea a transferinei, o β-glicoproteină care ar putea fi fibrinogenul, deoarece fixarea ei de către antiserurile antisecreţie tubară este abolită prin absorbţia lor cu ser uman, dar nu şi cu plasmă, şase inhibitori proteici de proteinază (majoritatea inhibînd proteinaza acrosomială a spermatozoizilor maimuţei *Rhesus*), dintre care doi au fost identificaţi ca fiind α_1-antitripsina şi α_2-macroglobulina (23).

În secreţiile uterine prezente în perioada postovulatorie a ciclului sexual s-au identificat de asemenea numeroase substanţe proteice, diferite de cele prezente în plasmă şi alte lichide biologice şi al căror rol este în cea mai mare parte necunoscut, fiind probabil corelat cu nutriţia oului, inducerea creşterii şi diviziunii acestuia şi/sau cu procesul nidaţiei. Dintre aceste substanţe proteice fac parte două fracţiuni glicoproteice (cu greutăţi moleculare la porc de 45 000 şi 20 000), numeroase substanţe cu activitate enzimatică (aminopeptidaze, amilaze, fosfataze, ribonucleaze etc.) implicate în liza zonei *pellucida* şi/sau nidaţia oului, precum şi uteroglobina şi lactoferina (23). Uteroglobina (blastochinina), prezentă şi în lichidul uterin uman în ziua a opta—a noua după ovulaţie, a fost studiată fizico-chimic la iepure, demonstrîndu-se că migrează electroforetic cu β-globulinele, are greutate moleculară 15 000 şi structură glicoproteică, conţinînd 5,7% glucide, dintre care două reziduuri de glucoză. Ea fixează cu mare afinitate progesteronul şi în mai mică măsură 17 β-estradiolul şi este implicată de unii autori în creşterea blastulei, deoarece, *in vitro*, adăugarea ei la mediul de cultură produce creşterea încorporării de uridină şi acizi aminaţi, în timp ce alţi autori susţin intervenţia ei în cavitaţia morulei de iepure; blastochinina este secretată la iepure de celulele criptelor epiteliale ale mucoasei uterine în primele patru-cinci zile după ovulaţie, şi această secreţie poate fi indusă de pseudosarcină, de administrarea de gonadotropină corionică sau de progesteron. Lactoferina (proteina fixatoare de fier), secretată de celulele epiteliului endometrial, dar prezentă şi în alte secreţii, se află în plasmă în cantităţi minime (urme imunoelectroforetice), rolul său fiind legat probabil de supravieţuirea oului şi/sau nidaţia sa (23).

În perioada de staţionare liberă tubară în ou au loc procese active de sinteză proteică prin încorporare de acizi aminaţi din mediu, pe baza informaţiei stocate în ADN, care se multiplică activ. Sinteza ADN este indicată de creşterea marcată a încorporării de timidină tritiată în ou înainte de implantare, încorporare proporţională cu numărul de nuclei. Sinteza activă a ARN este indicată de încorporarea uridinei tritiate, predominant sub forma de ARN ribozomal şi în mai mică măsură ca ARN solubil sau ARN mesager (17). Energia necesară acestor procese de sinteză, precum şi pentru diviziunile celulare, este procurată în mod diferit în cursul vieţii libere a oului; în primele zile după fecundaţie predomină calea şuntului pentozelor, pentru ca, odată cu formarea blastocistului, aceasta să fie înlocuită de glicoliza anaerobă, iar în faza de preimplantare să predomine glicoliza aerobă prin ciclul Krebs (3, 17). Modificarea rapidă a *pattern*-ului metabolismului energetic al oului este determinată în cea mai mare parte de schimbările structurii sale enzimatice, dar nu este exclusă, cel puţin pentru unele substraturi, intervenţia unor modificări de permeabilitate a oului (17).

Zona pellucida, care înveleşte oul în momentul fecundaţiei, continuă să fie prezentă în timpul primelor diviziuni, pentru ca să dispară prin liză enzimatică după ce oul atinge stadiul de blastulă (48). Prin diviziunea celulelor blastulei acestea se individualizează, anterior stadiului de 58 de celule, în două categorii celulare distincte: unele dispuse periferic, care formează trofoblastul, și altele dispuse central, din care se va dezvolta viitorul organism. Celulele trofoblastice sînt alungite și turtite, au pe suprafață microvilozități și sînt strîns legate între ele prin desmozomi, iar structura lor internă este foarte complicată, prin abundența sistemului de canale și cisterne ale reticulului endoplasmic, dintre care unele cu incluzii. Celulele dispuse în interiorul blastulei au formă globulară, prezintă microvilozități la suprafață, dar sînt mai puțin strîns legate între ele, iar structura internă este corelată în special cu sinteza proteică, așa cum o atestă numeroșii ribozomi și abundența reticulului (3). Între celulele embrionare apar precoce spații lichidiene, care treptat fuzionează între ele formînd o singură cavitate limitată la exterior de celulele trofoblastice, în care celulele embrionare sînt împinse la periferie, alcătuind *butonul embrionar*. Această formațiune chistică numită *blastochist* sau *blastocist* se formează în timpul vieții libere în cavitatea uterină și reprezintă forma sub care are loc implantația.

Implantația

Implantația este mecanismul complex prin care oul mamiferelor se orientează, aderă și se cuibărește pe sau în grosimea mucoasei uterine. Datorită dezvoltării placentei și celorlalte anexe embrio-fetale, implantația constituie premisa care asigură condițiile de schimb materno-fetal necesare creșterii, dezvoltării și protecției produsului de concepție. La om, cobai și cimpanzeu implantația are loc în grosimea stromei endometriale, fiind deci de *tip interstițial*, spre deosebire de alte mamifere, la care este de tip central (pe suprafața mucoasei uterine) sau de tip excentric (într-un diverticul al cavității uterine). Implantația marchează sfîrșitul perioadei de viață liberă a oului (blastocistului), se produce după șase zile de la fecundație și presupune interacțiuni complexe între blastocist și endometru (3, 34).

Endometrul permite implantația blastocistului în condiții experimentale în oricare din stadiile sale evolutive (40), dar fiziologic procesul are loc în stadiul secretor mijlociu, care prin arhitectura sa asigură condițiile cele mai favorabile (a se vedea „Ciclul endometrial"). În această perioadă, glandele endometriale ating activitatea secretorie maximă, stroma este puternic edemațiată, cu fibrele dispersate într-o rețea laxă și cu substanța fundamentală bogată în apă și substanțe depolimerizate mai ușor absorbabile. Arteriolele spiralate, prin proliferare și hipertrofie, ajung pînă sub epiteliul superficial, în regiunea superioară compactă a stromei rezultată prin transformarea predeciduală a celulelor sale, în timp ce stratul stromal profund rămîne mai edematos și cu mai puține celule.

Blastocistul, care a pierdut *zona pellucida* înainte de implantare, rămîne alcătuit dintr-un strat de celule trofoblastice care limitează o cavitate ce are la unul din poli celulele butonului embrionar (polul embrionar).

Deplasarea blastocistului către sediul implantării se face la om prin mijloace puţin cunoscute. La iepure această deplasare pare a fi legată de motilitatea uterină, controlată hormonal prin echilibrul estro-progesteronic, care permite progresiunea blastocistului către unul dintre coarnele uterine, cît timp dimensiunile sale sînt mici, pentru ca după depăşirea unei dimensiuni critice a blastocistului (0,20—0,23 mm), contracţiile miometriale din zona adiacentă lui să fie inhibate de progesteron (15). Sediul implantării este localizat la om pe faţa ventrală sau dorsală a corpului uterin, deci antimezometrial.

Aderarea blastocistului la suprafaţa endometrială se face cu polul său embrionar, probabil datorită unor deosebiri biochimice între acesta şi polul abembrionar. Interacţiunile mecanice şi biochimice care se produc între endometru şi blastocist, studiate la iepure (15) şi parţial la primate, sînt determinate de creşterea progesterondependentă a activităţii anhidrazei carbonice endometriale, care catalizează legarea CO_2 de apă, reacţie urmată de generare secundară de bicarbonaţi cu alcalinizare locală consecutivă. Mediul alcalin disociază *gloiolema* (strat extern de mucus şi resturi celulare care înveleşte blastocistul, prezent şi la om) şi *mucolema* (strat intern de mucus din jurul blastocistului, prezent numai la iepure), favorizînd astfel contactul direct dintre celulele trofoblastice ale blastocistului şi suprafaţa endometrului (34).

Pătrunderea blastocistului printre celulele epiteliului uterin se produce rapid, datorită disocierii celulelor, atît sub acţiunea alcalinizării mediului, cît şi datorită activităţii litice invazive a celulelor trofoblastice de la polul embrionar, care sînt hiperplazice, spre deosebire de cele de la polul opus, care au aspect atrofic.

Imediat după pătrunderea completă a blastocistului în grosimea endometrului, pornind de la marginile plăgii, începe reepitelizarea soluţiei de continuitate a epiteliului uterin, locul de pătrundere fiind uneori sediul unei hemoragii tranzitorii — semnul Hartman — oprită prin formarea unui cheag de fibrină (34, 48).

Implantarea blastocistului deasupra unui grup de arteriole spiralate constituie stimulul pentru hipertrofia acestora şi pentru dilataţia capilarelor din stroma înconjurătoare, ai căror pereţi devin foarte subţiri. Dilataţia capilarelor şi staza consecutivă la acest nivel sînt determinate, cu mare probabilitate, de substanţe de tip histaminic sau de unii produşi de catabolism ai blastocistului, cu acţiune vasodilatatoare (CO_2, acid lactic etc.). Simultan celulele predeciduale din stromă cresc pînă la 40—50 μ, se transformă în *celule deciduale*, cu citoplasmă clară, veziculară şi legăturile dintre ele devin mai laxe. Granulocitele stromale, sub acţiunea unui deficit local de progesteron sau a unui exces de estrogeni, eliberează relaxina, care are acţiune litică asupra fibrelor reticulinice din substanţa fundamentală. Acest efect, împreună cu creşterea activităţii fibrinolitice şi proteolitice locale, permite trofoblastului de la polul embrionar al blastocistului să invadeze stroma pînă la nivelul vaselor uterine.

Decidualizarea debutează în stroma perivasculară şi se extinde rapid la tot endometrul, pînă profund în stroma dintre fasciculele de fibre musculare din miometru, fiind maximă în treimea superficială a endometrului. Ea are ca stimul fiziologic prezenţa blastocistului implantat şi necesită o bună impregnare progesteronică. Semnificaţia sa biologică pare legată, pe de-o parte, de nutriţia produsului de concepţie, deoarece celulele deciduale au o activitate metabolică foarte intensă, iar pe de altă parte, decidualizarea pare a avea rol protector faţă de proprietăţile invazive ale trofoblastului, datele de patologie legînd apariţia placentelor aderente, *accreta*, *increta* sau *percreta*, de decidualizarea insuficientă (3, 28). În condiţiile unei impregnări estro-progesteronice suficiente decidualizarea se poate produce nespecific şi în stroma endosalpinxului sau a unor zone ectopice de ţesut endometrial, iar experimental prin traumatizarea endometrului (a se vedea „Progestagenii"). Ca rezultat al implantării epiteliul uterin aflat deasupra blastocistului devine *decidua capsulară*, stratul situat între blastocist şi miometru devine *decidua bazală*, iar restul mucoasei uterine se transformă în *decidua vera*. Modificările cele mai ample apar în decidua bazală, ca rezultat al creşterii produsului de concepţie şi al invaziei trofoblastice, care comprimă vasele şi glandele şi le modifică poziţia, astfel că acestea iau un traiect oblic sau orizontal. Glandele din decidua bazală degenerează precoce, fiind limitate la un strat lamelar de cîţiva milimetri de ţesut, cu aspect spongios. În această regiune se va dezvolta placenta şi tot aici este planul de separaţie al placentei în delivrenţa fiziologică.

Decidua capsulară — porţiunea de deciduă situată deasupra oului — tinde să fie îngroşată în regiunea ecuatorială şi subţire la mijloc, acolo unde oul proemină în cavitatea uterină. Proliferarea trofoblastică, prezentă şi la acest nivel, dispare precoce, prin lipsa suportului nutritiv, şi vilozităţile se atrofiază (Fig. 30 A).

Prin creşterea ulterioară embrionul ajunge să ocupe întreaga cavitate uterină, iar decidua capsulară, ajunsă un strat subţire şi fibros, fuzionează cu *decidua vera*. Aceasta din urmă se dezvoltă pînă la începutul lunii a III-a de gestaţie (sarcină de nouăzece săptămîni), cînd endometrul atinge 1 cm grosime, fiind plicaturat, cu glande care secretă intens, adesea de aspect chistic, iar ulterior suferă un proces de regresiune prin compresiunea de către punga amniotică, ajungînd la termen la o grosime de numai 1 mm.

Oul mamiferelor încă din primele stadii de diviziune în perioada de viaţă liberă şi, ulterior, blastocistul reprezintă pentru organismul matern o semialogrefă, datorită prezenţei în celulele sale de substanţe antigenice proteice şi neproteice, sintetizate pe baza informaţiilor genetice de origine paternă, vehiculate de garnitura cromozomială haploidă a spermatozoidului fecundant. Prezenţa aloantigenilor pe ou şi blastocist încă înainte de implantaţie a fost demonstrată la mamiferele inferioare (în special şoarece), prin experienţe de grefare şi tehnici serologice, în timp ce la om nu s-au putut face astfel de studii din considerente etice şi legale.

Cu toate că oul poate fi asimilat unei alogrefe, în implantaţia fiziologică nu apare nici o manifestare locală a vreunui fenomen de rejet (infiltrat limfocitar etc.), indiferent de paritate, deci chiar după o imunizare printr-o sarcină anterioară faţă de antigenii de origine paternă, ceea ce arată eficienţa mecanismelor de protecţie. Mecanismele implicate în protecţia imunologică a alogrefei embriofetale sînt probabil diferite, în funcţie de vîrsta gestaţiei, şi vor fi expuse în detaliu la capitolul intitulat „Relaţii imunologice materno-fetale".

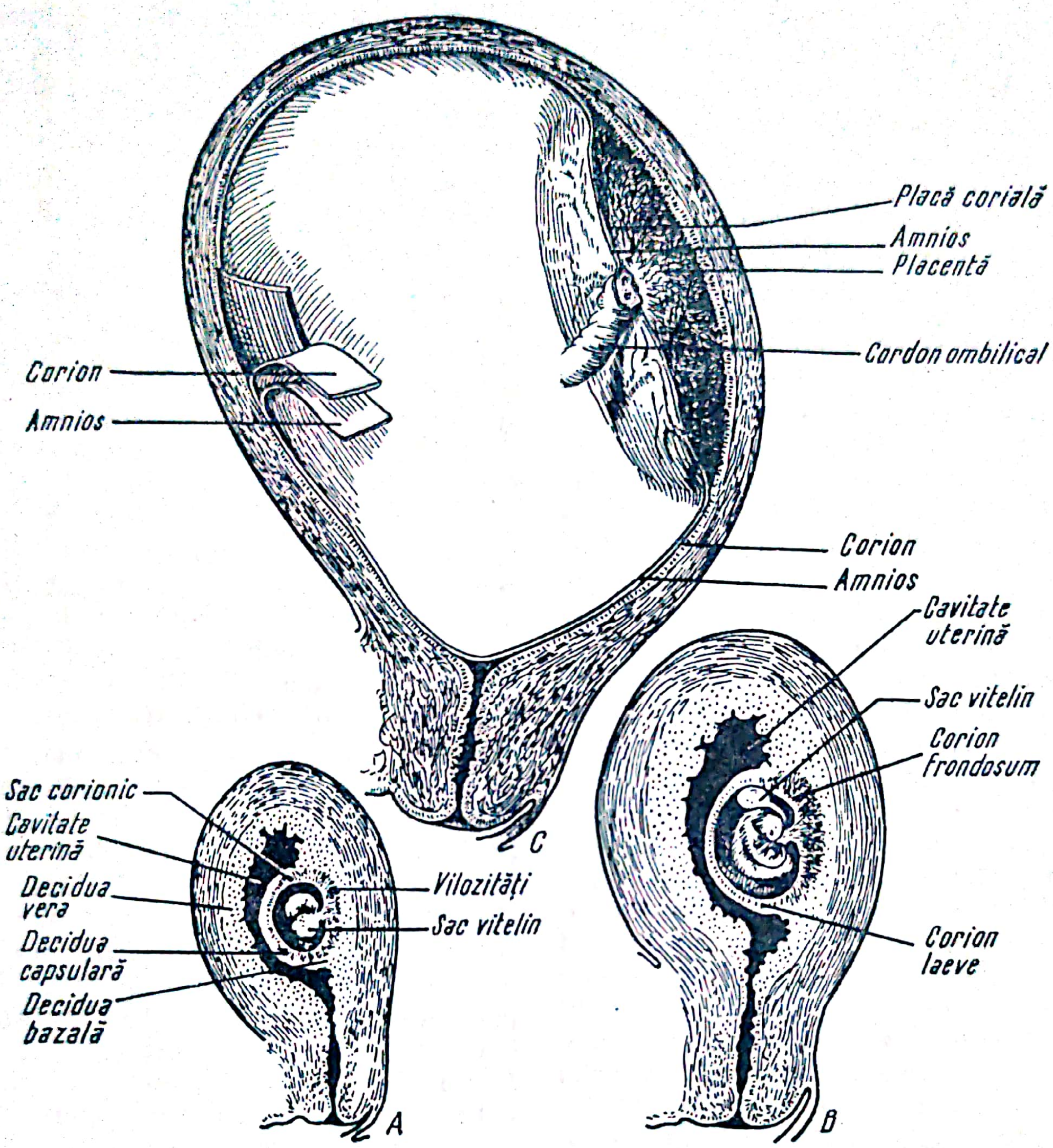

Placă corială
Amnios
Placentă
Cordon ombilical
Corion
Amnios
Corion
Amnios
Cavitate uterină
Sac vitelin
Corion frondosum
Corion laeve
C
Sac corionic
Cavitate uterină
Decidua vera
Decidua capsulară
Decidua bazală
Vilozități
Sac vitelin
A
B

Fig. 30 — Secțiuni sagitale prin uterul gravid:
A — la 4 săptămîni, sacul corionic este acoperit uniform de vilozități, dar cele de la polul abembrionar au început să se atrofieze; *B* — la 6 săptămîni vilozitățile au dispărut din decidua capsulară *(chorion laeve)* și au rămas numai vilozitățile luxuriante din decidua bazală *(chorion frondosum)*, unde se va forma placenta; *C* — la 16 săptămîni membranele amniotică și corionică au fuzionat și aderă prin decidua capsulară atrofică a *decidua vera;* produsul de concepție și anexele sale umplu cavitatea uterină (reprodusă după Greenhill J. P și Friedman E. A.)

Placentația

Consecutiv implantării diferențierea structurilor embrionare progresează prin formarea discului embrionar bilamelar, alcătuit dintr-o foiță ectodermică și una endodermică, iar în restul cavității blastocistului se constituie cavitatea exocelomică delimitată prin membrana Heuser, care derivă din suprafața internă a trofoblastului și continuă lateral marginile discului embrionar. Fibroblaștii mezodermului embrionar migrează lateral și, pînă la 12 zile de la ovulație, alcătuiesc *membrana corionică*, ce delimitează *cavitatea corionică*, cu un conţinut fluid gelatinos. Între celulele adiacente foiţei ectodermice a discului embrionar apar spaţii lichidiene, care alcătuiesc prin fuziune primordiul cavităţii amniotice, iar între celulele adiacente foiţei endodermice se delimitează vezicula vitelină (Fig. 30 B). Vezicula vitelină formată din endoderm şi mezoblast nu este niciodată funcţională la primate şi nu depăşeşte 1—1,5 cm în diametru, lichidul conţinut în ea resorbindu-se în cursul lunii a IV-a de gestaţie, iar resturile ei fiind uneori prezente în cordonul ombilical. Prelungirea alantoidiană a veziculei viteline, care comunică iniţial cu intestinul primitiv, de asemenea vestigială la om, persistă sub forma unui rest fibros în cordonul ombilical.

Vezicula amniotică se dezvoltă rapid, transformîndu-se în cavitate amniotică şi ajungînd să învelească în întregime embrionul, consecutiv procesului de epibolie axială a foiţelor embrionare. Mezoblastul extraembrionar dintre membrana amniotică şi peretele trofoblastic se condensează treptat în *tija embrionară*, care leagă embrionul în formare de peretele sacului corionic şi din care se va forma cordonul ombilical. Creşterea cavităţii amniotice duce la restrîngerea treptată a celei corionice, pînă cînd, în luna a III-a de sarcină, cele două membrane — corionică şi amniotică — fuzionează (Fig. 30 C).

Lichidul amniotic, constituit iniţial prin procese de ultrafiltrare şi/sau secreţie activă la nivelul membranei amniotice şi ectodermului embrionar, provine ulterior în cea mai mare parte din secreţiile fetale (urinare şi cutanate) (3, 34, 48). Prin circulaţia sa rapidă şi volumul mare la care ajunge în cursul gestaţiei, lichidul amniotic reprezintă partea majoră a compartimentului hidric transcelular din sectorul extracelular fetal, aflat în schimb permanent cu organismul matern. Pentru aceste motive, în ultimele două decenii lichidul amniotic a constituit subiectul unor cercetări ample de chimie, citologie, enzimologie, citogenetică şi imunologie, care au furnizat date pe baza cărora se pot trage concluzii asupra evoluţiei sarcinii şi asupra stării produsului de concepţie.

Foarte precoce după implantarea blastocistului, la aproximativ şapte zile de la ovulaţie, ţesutul trofoblastic se diferenţiază într-un strat extern, cu aspect sinciţial—sinciţiotrofoblastul— şi unul intern celular — citotrofoblastul. Sinciţiotrofoblastul se află în contact direct cu ţesutul uterin şi este format dintr-o citoplasmă cu structură complexă, în care sînt distribuiţi numeroşi nuclei, neseparaţi între ei de membrane celulare. Nucleii sinciţiului nu prezintă mitoze, ceea ce arată că sinciţiotrofoblastul derivă din citotrofoblast (celulele Langhans), prin multiplicarea activă a celulelor acestuia, urmată de fuziune prin dispariţia limitelor intercelulare. Acest proces de multiplicare şi fuziune trebuie considerat ca un mecanism regenerativ care persistă pînă la termen, deşi cu o rată aparent diminuată, menţinînd permanent integru stratul de sinciţiu dintre circulaţia maternă şi cea fetală. În interiorul sinciţiotrofoblastului care înveleşte blastocistul implantat apar foarte precoce, la 9—13 zile după ovulaţie, spaţii şi lacune care marchează *perioada lacunară, previloasă*, a placentaţiei. Citotrofoblastul, înconjurat la exterior de sinciţiotrofoblast, formează un strat continuu în jurul blastocistului şi se divide foarte intens, astfel încît determină apariţia pe suprafaţa acestuia a unor prelungiri digitiforme denumite *vilozităţi coriale primare.* Vilozităţile apar pe toată suprafaţa blastocistului, dar cele situate spre decidua capsulară, fiind lipsite de suport nutritiv datorită absenţei vascularizaţiei la acest nivel, se atrofiază precoce şi dispar, motiv pentru care această zonă poartă numele de *chorion laeve;* persistența patologică a vilozităților în decidua capsulară determină apariția unui tip de placentă vestigială numită *placentă capsulară.* Prin creșterea dimensiunilor sacului corionic, acesta ajunge să umple cavitatea uterină, iar membrana alcătuită de *chorion laeve* și decidua capsulară este împinsă periferic, unde fuzionează cu *decidua vera* formînd membrana externă, prima dintre cele două membrane care învelesc fătul.

În decidua bazală, unde există vascularizație abundentă, bogat anastomozată într-un sistem cavernos, vilozitățile cresc și se ramifică luxuriant, formînd *chorion frondosum*, care este sediul viitoarei placente. Creșterea și ramificarea progresivă în vilozități secundare, terțiare etc. marchează *perioada viloasă* a placentației, care se desfășoară între 13 și 21 de zile de la ovulație. Vilozitățile pătrund printre celulele deciduale ale stromei endometriale și, datorită proprietăților invazive și litice ale sincițiului, erodează capilarele materne din care sîngele pătrunde în sistemul lacunar al sincițiotrofoblastului la un regim de presiune joasă. În momentul erodării capilarelor materne sincițiotrofoblastul secretă cantități suficiente de gonadotropină corionică (HCG), care, vehiculată de sîngele matern, constituie stimulul ce împiedică regresiunea corpului progestativ și determină transformarea lui în corp gestativ (a se vedea „Hormonii proteici placentari"). Continuarea creșterii trofoblastice face ca treptat să fie străpunse arteriolele și venulele uterine situate mai profund în endometru, ceea ce determină creșterea regimului de presiune din sistemul lacunar, care a devenit *spațiu intervilos.* Unele dintre coloanele citotrofoblastice ale vilozităților primare ajung pînă în profunzimea deciduei bazale, unde se ancorează puternic formînd *vilozitățile-crampon*, în timp ce altele rămîn ca *vilozități primitive libere.* În profunzimea deciduei bazale coloanele citotrofoblastice proliferează lateral și se unesc între ele, formînd *coaja citotrofoblastică.* Sincițiotrofoblastul, care separă coaja citotrofoblastică de decidua bazală, își încetează proliferarea probabil sub acțiunea celulelor deciduale și suferă ulterior un proces de degenerescență, fiind înlocuit cu materialul fibrinoid care alcătuiește *stratul Nitabuch.* Totalitatea straturilor tisulare de origine mixtă, maternă și ovulară, dispuse între spațiul intervilozitar și porțiunea de miometru aflată sub placentă alcătuiesc *placa bazală*, în constituția căreia intră sincițiotrofoblastul, ce căptușește spațiul intervilozitar, coaja citotrofoblastică, stratul Nitabuch, resturile stratului compact și stratul spongios al deciduei bazale, contribuția fiecărei componente la alcătuirea plăcii bazale fiind încă subiect de controverse sub aspectul histogenezei și al semnificației biologice (6, 24, 25, 29, 39, 41).

Sistemul circulator fetal al placentei umane este de tip *corio-alantoidian*, ca la toate mamiferele euteriene, deoarece primordiile vaselor sanguine apar sub forma unor lacuri pline cu sînge fetal în peretele veziculei alantoidiene și se extind ulterior în membrana corionică. Membrana corionică de la nivelul zonei în care se formează placenta se transformă în *placă corială*, iar țesutul său conjunctiv, împreună cu vasele, pătrunde în coloanele citotrofoblastice și în vilozitățile-fiice, care se formează prin ramificația dichotomică a vilozităților primitive libere în cadrul trunchiurilor vilozitare. Placa corială, de origine exclusiv ovulară, nu poate fi separată către fața maternă a placentei de trunchiurile vilozitare care pornesc din ea și se ramifică abundent, iar către fața fetală a placentei, după ce cavitatea amniotică umple sacul ovular, placa corială este acoperită de membrana amniotică. Vasele alanto-coriale se unesc în vilozităţi cu capilarele formate *de novo* la acest nivel, alcătuind sistemul capilar fetal al placentei. După primele patru săptămîni de gestaţie, sistemul circulator corio-alantoidian este înlocuit treptat de *circulaţia ombilicală*, prin invadarea vilozităţilor în creştere de către reţeaua capilară situată între ramificaţiile celor două artere ombilicale şi ramificaţiile venei ombilicale, ale căror trunchiuri sînt cuprinse în cordonul ombilical.

Placenta corio-alantoidiană a mamiferelor euteriene este sediul unui proces de evoluţie filogenetică ce asigură ameliorarea condiţiilor de schimb de substanţe materno-fetale, prin reducecerea numărului de straturi care se interpun între sîngele matern şi cel fetal. Grosser, în 1927, a clasificat placentele corio-alantoidiene în patru categorii:

— *placenta epitelio-corială*, care există la scroafă şi la iapă, apare macroscopic difuză, fără aspect cotiledonar, iar între cele două circulaţii se interpun şase straturi: trei materne (endoteliu capilar, ţesut conjunctiv şi epiteliu uterin) şi trei ovulare (trofoblast, ţesut conjunctiv şi endoteliu capilar vilozitar);

— *placenta sindesmo-corială*, prezentă la oaie, capră şi vacă, are macroscopic aspect cotiledonar, iar între cele două circulaţii se interpun cinci straturi, prin dispariţia epiteliului mucoasei uterine;

— *placenta endotelio-corială*, care există la căţea şi pisică, are macroscopic aspect zonal sau discoidal şi între cele două circulaţii se interpun numai patru straturi tisulare, prin dispariţia, faţă de tipul precedent, a ţesutului conjunctiv endometrial, realizîndu-se astfel contactul direct al ţesutului trofoblastic cu endoteliul capilarelor materne;

— *placenta hemo-corială*, prezentă la femeie şi maimuţă, are microscopic aspect discoidal, dublu discoidal sau zonal şi între cele două circulaţii se interpun numai cele trei straturi (trofoblastul, ţesutul conjunctiv şi endoteliul capilar) ale vilozităţilor coriale care se scaldă în sîngele matern din spaţiul intervilos.

Mossman a adăugat la această clasificare tipul de *placentă hemo-endotelială* de la şobolancă şi iepuroaică, la care, între sîngele matern şi cel fetal, la microscopia optică persistă numai endoteliul capilarelor vilozitare. Datele aduse de microscopia electronică pun sub semnul întrebării realitatea acestui tip de „membrană placentară“ (30).

Aceste clasificări nu iau în consideraţie variaţiile de structură ale placentei în cursul ontogeniei sale, care îi ameliorează progresiv capacitatea de schimb prin difuziune, şi nici activitatea biologică a „membranei placentare“, care este implicată în transportul activ sau facilitat a numeroase categorii de substanţe, în secreţia hormonală şi în protecţia antiinfecţioasă şi imunologică a fătului. Cunoaşterea diferenţelor de structură a membranei placentare între mamiferele euteriene este necesară, deoarece mare parte din studiile de fiziologie s-au făcut pe aceste animale şi extrapolarea lor la om impune restricţii, legate de deosebirile suscitate.

Placentaţia începe imediat după implantaţia blastocistului în stroma endometrială şi structura vasculară vilozitară este stabilită la 21 de zile după ovulaţie, dar placenta ajunge la maturitate numai după aproximativ 12 săptămîni de gestaţie. În primele 3 luni de sarcină greutatea placentară este mai mare decît a embrionului, la 3 1/2 luni este egală cu a fătului, iar ulterior raportul ponderal placentă/făt scade progresiv, astfel că în ultimul trimestru ajunge de la 1/3,5 la 28 de săptămîni la 1/6 la 40 de săptămîni. Aceasta arată că ratele de creştere a placentei şi produsului de concepţie sînt diferite în cursul sarcinii: la 27 de săptămîni de gestaţie placenta atinge 50% din greutatea sa finală, în timp ce fătul numai 30%.

Placenta umană matură are o formă aproximativ rotundă, fiind mărginită periferic de o zonă în care membranele fetale (amniotică și corionică), împreună cu decidua capsulară, se reflectă și fuzionează cu *decidua vera.* Suprafața maternă a placentei este împărțită prin septurile deciduale în 50–60 de subunități numite *cotiledoane.* Septurile provin în cursul lunii a III-a din plicaturarea deciduei bazale, iar la termen unele — septurile cotiledonare — sînt fenestrate, permițînd trecerea liberă printre ele a sîngelui matern din spațiul intervilos, în timp ce altele — septurile lobare — sînt mai groase, deoarece la nivelul lor vilozitățile-crampon pătrund adînc în decidua bazală. Fiecare cotiledon conține unu-cinci *sisteme-tambur*, rezultate fiecare din diviziunea unei singure vilozități primare, în vilozități secundare, terțiare și terminale. Unii autori rezervă numele de cotiledon sistemelor-tambur individuale, ceea ce explică numărul de aproximativ 200 de cotiledoane pentru placenta matură (3). Rețeaua vilozitară terminală care se formează din vilozitățile terțiare apare uneori după ce acestea se inseră în placa bazală și se curbează înapoi în spațiul intervilos. Cei 16—20 de lobi placentari de pe fața maternă reprezintă grupări de cotiledoane a căror structură provine din ramificarea unei singure vilozități primitive *(steam villus)* și care sînt separați între ei de septurile lobare mai groase (64).

Vilozitățile coriale terminale ating maturitatea numai la 36 de săptămîni de gestație și au un diametru mediu de aproximativ 40 μ, dar cu mari variații individuale, multe ajungînd pînă la 140 μ diametru în primul trimestru de sarcină, în timp ce ulterior numărul vilozităților mari scade progresiv. În primul trimestru de sarcină, vilozitatea terminală este alcătuită dintr-o stromă cu aspect edematos, delimitată la exterior printr-un strat continuu de citotrofoblast intern și unul de sincițiotrofoblast extern, avînd în interior o rețea capilară fetală dispusă central, relativ redusă și situată la distanță față de membrana bazală a trofoblastului. În stroma vilozitară există fibre musculare netede, cu rol probabil în reglarea volumului sanguin fetal din placentă, precum și diverse celule aparținînd SRH fix; dintre acestea au reținut atenția celulele Hofbauer, rotunde sau ovale, cu dimensiuni de 10—40 μ și citoplasmă vacuolară, celule care, microscopic, histoenzimatic și funcțional, par identice cu macrofagele. Ele sînt mai numeroase în stroma vilozitară a placentelor tinere și diminuează ulterior, în cursul evoluției sarcinii normale, prin reducerea stromei vilozitare, persistînd însă pînă la termen. În placentele patologice cu imaturitate vilozitară sau cu edem vilozitar, numărul celulelor Hofbauer rămîne crescut.

Membrana bazală trofoblastică este detectabilă încă de la șase săptămîni de gestație și, ulterior, se îngroașă progresiv, ajungînd la termen la 1 000—3 000 Å. S-a sugerat că îngroșarea sa excesivă, din unele sarcini patologice, ar fi determinată de fixarea la acest nivel a complexelor antigen-anticorp și că aceasta ar determina o diminuare a schimburilor materno-fetale. Celulele citotrofoblastice, numite și celule Langhans, au nuclei unici, adeseori în diferite stadii de mitoză, margini bine definite și citoplasmă cu structură relativ simplă; aceste celule se află pe membrana bazală și sînt legate între ele prin numeroși desmozomi.

Sincițiotrofoblastul este multinucleat, nucleii nu prezintă niciodată aspecte de mitoză, iar citoplasma are o structură foarte complicată, conținînd un număr foarte mare de vacuole, un sistem canalicular abundent, numeroși ribozomi și mitocondrii. Membranele sincițiului dinspre suprafața vilozităţii vin în contact direct cu sîngele matern din spaţiul intervilos şi prezintă numeroase microvilozităţi care măresc mult suprafaţa de schimb şi la baza cărora se pot pune în evidenţă vezicule de pinocitoză sau exocitoză. Microvilozităţi similare sînt prezente şi la nivelul membranelor sinciţiului dinspre interiorul vilozităţii, acolo unde sinciţiul vine în contact direct cu membrana bazală trofoblastică, ca urmare a reducerii numărului de celule Langhans, care face ca mai tîrziu stratul citotrofoblastic să nu mai înconjure complet axul vilozitar.

Prin structura sa complexă, sinciţiotrofoblastul, produs continuu din citotrofoblast, este implicat în sinteza, depozitarea şi eliberarea hormonilor proteici placentari, în metabolizarea hormonilor sterolici şi în transportul activ, metabolizarea şi stocarea a numeroase categorii de substanţe nutritive în cursul sarcinii (a se vedea subcapitolul „Transferul nutritiv materno-fetal").

În cursul sarcinii aspectul vilozităţilor terminale se modifică prin scăderea şi uniformizarea dimensiunilor lor, prin condensarea stromei vilozitare, cu dezvoltarea şi dilatarea reţelei capilare din fiecare vilozitate, astfel încît aceasta ocupă o suprafaţă tot mai mare din aria de secţiune a vilozităţii. Simultan se formează continuu vilozităţi noi, prin înmugurirea sinciţiului şi pătrunderea în interiorul acestor muguri a citotrofoblastului şi a elementelor axului vilozitar (stromă şi capilare), astfel că la termen suprafaţa de schimb placentar ajunge la 10,29 — 14,5 m^2. Trofoblastul îşi pierde structura bistratificată precoce în cursul trimestrului al doilea de gestaţie, prin scăderea proporţiei de celule Langhans, care ajung să fie izolate în grupe celulare cuprinse între sinciţiu şi membrana bazală trofoblastică. În ultimul trimestru de gestaţie continuă procesul de creştere a proporţiei din suprafaţa totală de secţiune vilozitară ocupată de capilare, de reducere a stromei şi a celulelor Langhans. Ca urmare, între săptămînile 36—40 modificările cele mai caracteristice sînt: formarea membranelor vasculo-sinciţiale şi a nodurilor sinciţiale.

Membranele vasculo-sinciţiale rezultă din alipirea parcelară a membranei bazale capilare cu membrana bazală trofoblastică, fără interpoziţie de ţesut conjunctiv, astfel încît între sîngele matern, din spaţiul intervilos şi cel fetal din capilarele vilozitare se interpune numai un strat de 2,5 μ grosime, alcătuit din endoteliul capilar, cele două membrane bazale şi citoplasma sinciţială lipsită de nuclei care sînt aglomeraţi în nodurile sinciţiale. Diferenţierea lor pare indusă de dilataţiile sinusoidale ale capilarelor vilozitare din placenta matură. Importanţa membranelor vasculo-sinciţiale pentru transportul transplacentar al gazelor şi al substanţelor solubile este deosebit de mare, unii autori considerînd aceste zone (zonele α) ca fiind singurele implicate în transport, în timp ce restul trofoblastului ar fi implicat în sinteza hormonală (64). În acest sens pledează faptul că în placenta normală matură membranele vasculo-sinciţiale reprezintă 6—30% din populaţia vilozitară, iar scăderea lor sub 6%, prin imaturitatea trofoblastului şi/sau a capilarelor vilozitare, care nu iau aspectul sinusoid normal la sfîrşitul gestaţiei, este asociată cu creşterea incidenţei hipoxiei fetale (32).

Nodurile sinciţiale (*syncytial knots*) reprezintă aglomerări de citoplasmă şi nuclei sinciţiali rezultate prin proliferare trofoblastică, neinsoţită de creştere stromală concomitentă. Rare în placenta tînără, incidenţa nodurilor creşte după 34 de săptămîni de gestaţie, ajungînd ca la termen să fie prezente pe 10—30% din vilozităţile terminale. Prezenţa lor în exces este determinată de scăderea fluxului sanguin fetal în placentă şi apare mai ales în sarcinile prelungite, în gestoze şi în sarcinile cu diabet, fiind însoţită de fibroze ale ţesutului conjunctiv vilozitar; în gestoze şi la gravidele diabetice fibroza vilozitară exagerată este secundară unui proces de endarterită obliterantă vilozitară şi duce la creşterea numărului de vilozităţi care suferă în mod normal procese de ischemie, cu degenerare consecutivă şi hialinizare. Excesul de noduri sinciţiale în aceste cazuri ar putea reprezenta un mecanism compensator faţă de reducerea vascularizaţiei vilozitare (32). Nodurile sinciţiale se desprind de pe vilozităţile coriale în cantităţi mari, apreciate în sarcina la termen la aproximativ 1 g ţesut pe zi, şi trec în circulaţia maternă, unde sînt vehiculate pasiv şi distruse în special la nivelul plămînilor. Rolul acestor insule de ţesut trofoblastic migrate în circulaţia maternă a fost legat atît de tropismul pozitiv pentru oxigen al ţesutului respectiv, cît şi de protecţia imunologică a alogrefei fetale (a se vedea capitolul „Relaţii imunologice materno-fetale“).

În cursul evoluţiei sarcinii normale se produc depuneri focale de fibrină pe suprafaţa vilozităţilor coriale, ajungînd ca în preajma termenului aceste focare să cuprindă aproximativ 8% din totalul vilozităţilor, ele predominînd în special în vilozităţile din ariile venoase ale spaţiului intervilos din zonele subcoriale şi intercotiledonare. Aceste depuneri perivilozitare de fibrină, alături de fibroza focală vilozitară şi îngroşarea progresivă a membranei bazale trofoblastice, au făcut să se creadă că, odată cu progresiunea sarcinii creşterea placentară ar înceta şi ar diminua performanţele fiziologice ale organului, afirmaţii demonstrate astăzi ca incorecte: creşterea placentară continuă prin formarea permanentă de noi vilozităţi terminale, fapt demonstrat atît direct, cît şi indirect, prin creşterea conţinutului total în ADN pînă la 36 de săptămîni de gestaţie, iar performanţele fiziologice sînt ameliorate de adaptările indicate anterior (membrane vasculo-sinciţiale, creşterea proporţiei din suprafaţa totală de secţiune vilozitară ocupată de capilare etc.) (3, 34, 48).

Structura vilozitară a placentei normale mature prezintă variaţii regionale ample, strîns corelate cu variaţiile performanţelor fiziologice şi determinate de raportul care se stabileşte între circulaţiile maternă din spaţiul intervilos şi fetală din capilarele vilozitare; aceste variaţii au fost amplu descrise în două articole recente din literatura noastră de specialitate (24, 25). Atît sinciţiul, cît şi citotrofoblastul prezintă în placenta matură variaţii zonale de structură şi funcţie, evidenţiabile electronomicroscopic şi histoenzimologic, dependente probabil de *pattern*-ul circulaţiei sîngelui matern în spaţiul intervilos.

Celulele Langhans sînt de patru tipuri, care reprezintă etape evolutive către sinciţiu: celule-suşă nediferenţiate, cu numeroşi poliribosomi; celule granulate, conţinînd numeroase incluzii cu densitate electronică mare, cisterne ale aparatului Golgi dilatate şi reticul rugos, în care s-ar produce, după unii autori, sinteza hormonilor proteici placentari, care ar fi numai depozitaţi în sinciţiu; celule cu glicogen şi numeroase alte incluzii, care ar reprezenta stadii de degenerescenţă; celule de tranziţie către sinciţiu, cu numeroase discontinuităţi şi plieri ale membranelor plasmatice.

Sinciţiotrofoblastul se împarte, după aspectul microvilozităţilor de la suprafaţă şi după dimensiunea cisternelor reticulului endoplasmic, în următoarele patru categorii: sinciţiu cu microvilozităţi abundente şi cisterne mici; sinciţiu cu microvilozităţi abundente şi cisterne largi; sinciţiu cu microvilozităţi reduse numeric sau absente şi cisterne largi; sinciţiu cu microvilozităţi reduse numeric sau absente şi cisterne înguste. Aceste aspecte au fost interpretate ca argumente morfologice ale unui ciclu de absorbţie-digestie, deoarece pe grupe învecinate de vilozităţi sinciţiul se află în acelaşi stadiu funcţional. Regiunile cu reticul endoplasmic redus, ribosomi liberi şi numeroase mitocondrii cu aspect electronomicroscopic întunecat, sînt considerate ca fiind sediul sintezei sterolice placentare (50).

Spaţiul intervilozitar este alimentat cu sînge matern prin artere spiralate, distribuite relativ uniform pe toată suprafaţa plăcii bazale şi care provin din arteriolele spiralate ale miometrului negravid, prin lărgirea lumenului şi modificări structurale adaptative ale pereţilor. Numărul arterelor spiralate care se deschid în spaţiul intervilozitar este apreciat foarte variabil, de la 20—30 pînă la 180—320; astăzi se consideră că fiecare sistem-tambur de pe placa corială a placentei materne corespunde unui orificiu arterial din placa bazală, deoarece numărul de orificii arteriale ar fi factorul reglator al structurii cotiledonare a placentei mature. Modificările de structură a pereţilor arteriali se produc sub acţiunea citotrofoblastului şi încep imediat după nidaţie, făcînd din aceste artere nişte canale tortuoase şi largi pînă la 3 mm diametru la termen, prin înlocuirea peretelui musculo-elastic cu un amestec de material fibrinoid şi ţesut fibros şi prin îngroşarea intimei, datorită formării de trombi murali. Modificările arteriale se extind ulterior către joncţiunea deciduei cu miometrul şi chiar pe porţiunile terminale ale arterelor radiale, în timp ce arterele bazale, care hrănesc decidua şi miometrul superficial, suferă numai procese de hiperplazie musculară şi o discretă alterare a structurilor elastice ale mediei. Celulele citotrofoblastice sînt prezente în pereţii arteriali, unde, prin proliferare, pot determina ocluzia unor artere, precum şi perivascular. Rolul citotrofoblastului în modificările arteriale menţionate este atestat de amplitudinea lor maximă la sediul iniţial al implantării şi diminuarea progresivă către periferia placentei.

Drenajul sîngelui matern din spaţiul intervilozitar se face prin vene ale căror deschideri sînt distribuite omogen pe toată suprafaţa plăcii bazale, în deciduă avînd o direcţie aproximativ paralelă cu aceasta. În porţiunea lor din stratul fibrinoid Nitabuch, venele cu lumenul mult dilatat prezintă modificări parietale asemănătoare cu cele ale arterelor spiralate, dar, spre deosebire de acestea, modificările nu se extind la venele din decidua bazală, cu excepţia dilatării determinate de pierderea ţesutului elastic (18).

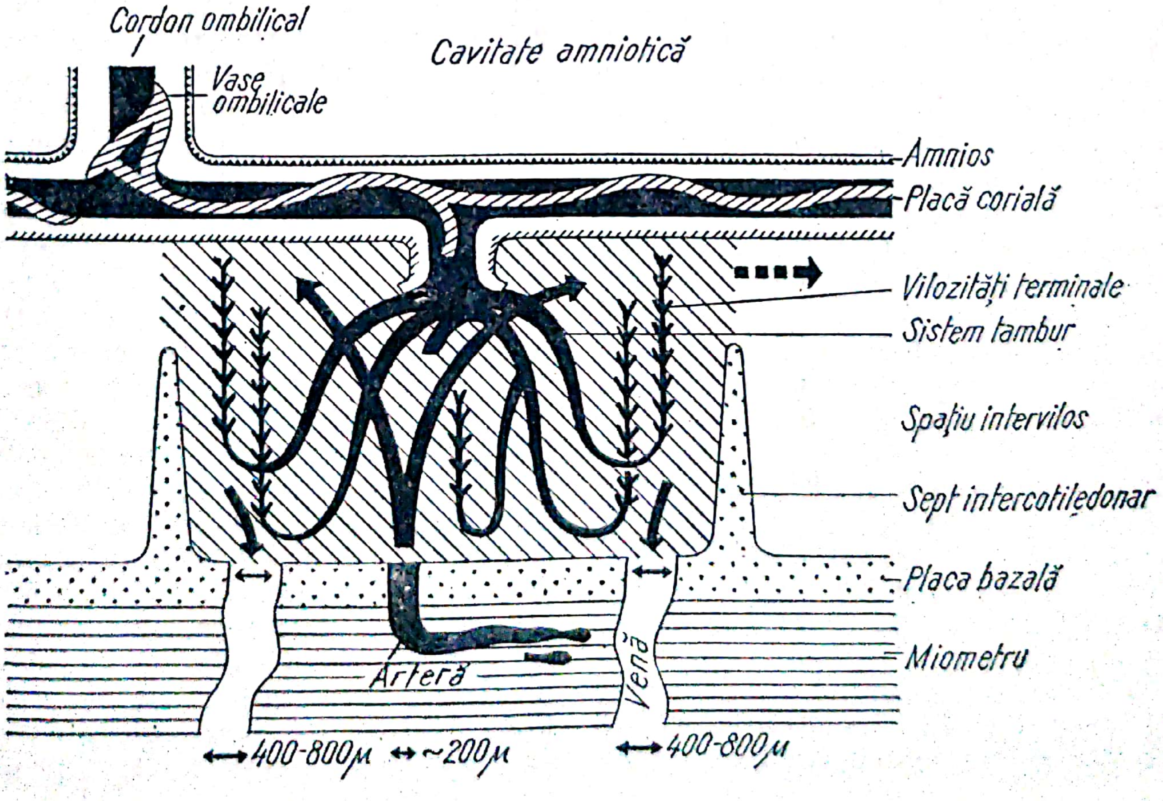
Pătrunderea sîngelui arterial matern în spaţiul intervilozitar se face cu o presiune de aproximativ 70 mm Hg, în jeturi îndreptate către placa corială, în centrul sistemelor tambur alcătuite de ramificarea trunchiurilor vilozitare. Sîngele arterial ajunge astfel pînă în spaţiul central al fiecărui subcotiledon, de unde curge lateral, printre vilozităţile coriale, către placa bazală, fiind drenat prin deschiderile venoase situate la acest nivel (Fig. 31). Aceste date obţinute prin studii de angiocinematografie arată că în spaţiul intervilos al placentei circulaţia sîngelui matern nu se face prin canale preformate, ci aleator, în spaţiile de 10—20 μ dintre vilozităţi, şunturile arterio-venoase fiind împiedicate de ţîşnirea în jet a sîngelui arterial şi de dispoziţia mănunchiurilor de vilozităţi, iar dispersarea laterală de la un cotiledon la altul fiind reglată de jocul de deschideri şi închideri alternative ale orificiilor arterelor şi venelor din placa bazală (47). Aceasta explică, pe de-o parte, de ce infarctele mari care apar prin ocluzia unei artere spiralate rămîn localizate la un singur cotiledon şi, pe de altă parte, variaţiile considerabile ale PO_2, PCO_2, pH etc. în sîngele din spaţiul intervilos din diferite zone ale sale, unele avînd valori apropiate celor ale sîngelui arterial matern, în timp ce altele au valori apropiate de cele ale sîngelui venos matern. Variaţiile regionale de presiune, flux şi compoziţie ale sîngelui matern din spaţiul intervilos determină modelarea continuă a structurii vilozitare, aşa cum s-a demonstrat anterior, dînd ţesutului trofoblastic în ansamblu un aspect de mozaic morfo-funcţional.

Factorii care reglează hemoreologia spaţiului intervilozitar şi care condiţionează deci perfuzia vilozităţilor sînt multipli şi interrelaţi, unii de origine maternă şi alţii de origine fetală. Dintre aceşti factori, o atenţie deosebită au primit în special presiunea şi fluxul sanguin, studiate prin multiple metode, care au furnizat adesea rezultate divergente, din cauza insuficientei standardizări a metodologiei de cercetare.

Factorii materni care intervin în reglarea fluxului şi presiunii sanguine din spaţiul intervilos sînt:

— *Aportul de sînge arterial matern*, care creşte progresiv în cursul sarcinii datorită hipertrofiei şi, probabil, hiperplaziei pediculilor vasculari uterini şi ovarieni, bogat anastomozaţi. Originea acestor artere din artera hipogastrică şi, respectiv, din aortă asigură o presiune de 70—80 mm Hg jeturilor de sînge în spaţiul intervilozitar, suficientă pentru a determina pătrunderea sîngelui printre cele 50—100 de straturi de vilozităţi dintre placa bazală şi placa corială şi primenirea adecvată a întregii cantităţi de sînge prezente la acest nivel. Scăderile presiunii arteriale sistemice materne (hemoragie, anestezie de conducţie etc.) pot determina scăderea critică a flu-

Fig. 31 — Reprezentarea schematică a relaţiilor dintre fluxul sanguin matern dintr-un cotiledon placentar — mărginit de septuri intercotiledonare, placa bazală şi placa corială — şi fluxul sanguin fetal dintr-un sistem-tambur (modificată după D. E. Reid, K. J. Ryan, K. Benirschke).



xului sanguin în spaţiul intervilozitar, cu consecinţe nocive asupra schimburilor placentare şi suferinţă fetală.

Repartizarea sîngelui arterial în spaţiul intervilos se modifică de la un moment la altul, prin jocul de închideri şi deschideri alternative ale arterelor spiralate, reglate probabil de dispozitive sfincteriene situate la joncţiunea mio-deciduală a plăcii bazale. Aceasta, alături de modificările drenajului venos şi ale presiunii intrauterine (a se vedea mai departe), face ca gradienţii presionali dintre jeturile arteriale şi sîngele prezent în spaţiul intervilozitar, a cărui presiune medie este de 10 mm Hg, să se modifice zonal, ceea ce duce la variaţii ample ale vitezei de circulaţie, cu apariţia de băltiri în unele teritorii din sistemul lacunar intervilozitar, care, pe de-o parte, ameliorează între anumite limite schimburile materno-fetale, dar, pe de altă parte, constituie factori favorizanţi ai modificărilor echilibrului fluido-coagulant la acest nivel.

— *Drenajul sîngelui matern* din spaţiul intervilozitar se face prin venele care se deschid în placa bazală şi se anastomozează abundent plexiform, atît în peretele uterin, cît şi în ligamentul larg. Prin această dispoziţie, precum şi prin lipsa elementelor adiacente de sprijin, se apreciază că în cursul sarcinii capacitatea venelor din regiunea pelviană creşte de aproximativ 60 de ori faţă de valorile pregravidice. Funcţia de rezervor de sînge, cu posibilităţi imense de reglare a sistemului venos pelvian, are rolul de a împiedica creşterile bruşte şi mari de presiune în spaţiul intervilozitar, prin compresiunea de către uterul gravid a venei cave inferioare, în care în ultimă instanţă drenează toate eferentele uterine. Curgerea sîngelui uterin este determinată de gradientul de presiune de aproximativ 2 mm Hg, care se stabileşte între spaţiul intervilozitar (10 mm Hg) şi vena cavă inferioară (8 mm Hg), şi de contracţiile uterine de mică intensitate prezente în tot cursul sarcinii (contracţiile Braxton-Hicks), care prin compresia intermitentă a pereţilor venoşi produc o creştere tranzitorie a gradientului de presiune, favorizînd astfel drenajul sanguin în perioadele de relaxare. Modificările posturale (decubitul dorsal), datorită compresiei uterului gravid asupra venei cave inferioare, produc creşteri ale presiunii în spaţiul intervilozitar pînă la 30 mm Hg (a se vedea capitolul intitulat „Hemodinamica").

— *Contracţiile uterine*, prin intensitatea, durata şi *pattern*-ul lor, produc creşteri ale presiunii intrauterine, măsurabile prin monitorizarea presiunii intraamniotice, de la aproximativ 10 mm Hg între contracţii, pînă la 30—50 mm Hg în timpul contracţiilor. Contracţiile uterine de mică intensitate şi cu propagare redusă care apar în timpul sarcinii nu modifică apreciabil presiunea din spaţiul intervilozitar şi au efect favorizant asupra drenajului venos de la acest nivel. În travaliu contracţiile uterine, de intensitate, durată şi frecvenţă progresiv crescînde, determină diminuarea vitezei fluxului sanguin în spaţiul intervilozitar, prin strangularea iniţială a venelor de drenaj la nivelul miometrului, iar ulterior, odată cu creşterea progresivă a presiunii, prin comprimarea arterelor şi oprirea fluxului sanguin în momentul cînd presiunea intrauterină o depăşeşte pe cea din artere. S-a stabilit prin angiocinematografie şi fluxmetrie electromagnetică că la fiecare contracţie uterină fluxul sanguin în spaţiul intervilozitar diminuează rapid, pînă la abolire, sechestrînd în placenta la termen cca 200 ml sînge matern. Diminuarea tranzitorie a fluxului sanguin nu este egală pe toată aria placentară şi efectele ei, potenţial nocive asupra schimburilor placentare materno-fetale, sînt contrabalansate de faptul că în timpul contracţiilor uterine fiziologice cantitatea de sînge eliberată prin vene din uter şi spaţiul intervilozitar este înlocuită de cea adusă de arterele spiralate, pînă în momentul cînd și acestea se închid complet, astfel încît cantitatea de sînge din spațiul intervilozitar nu se modifică. În cazul travaliilor diskinetice, însă, cînd *pattern*-ul contracțiilor uterine se modifică prin prelungirea și creșterea nefiziologică a intensității lor și/sau a tonusului uterin, oprirea prelungită a fluxului sanguin în spațiul intervilozitar duce la alterarea gravă a schimburilor materno-fetale, cu suferință fetală acută consecutivă și chiar moartea intrauterină a fătului.

— *Echilibrul dintre faza dispersă* (elemente figurate) *și faza de dispensie* (plasma), exprimat cel mai bine prin hematocrit (volumul procentual al hematiilor), are o influență foarte mare asupra hemoreologiei din spațiul intervilozitar, știut fiind că atît în policitemii cît și în oligocitemii se produc alterări ale regimului laminar de curgere prin sistemele canaliculare de dimensiuni reduse, care duc în ultimă instanță la scăderea perfuziei tisulare (52). Nu s-au făcut pînă în prezent determinări de hematocrit simultan în zone diferite ale spațiului intervilozitar, dar pe baza datelor actuale se poate presupune că ele există, consecutiv variațiilor tranzitorii de flux sanguin, de agregabilitate și plasticitate a hematiilor produse de variațiile compoziției biochimice a plasmei în spațiul intervilozitar (PO_2, PCO_2, pH, concentrația acidului lactic, a bicarbonaților, a ADP etc.). Acestea fac ca în unele zone ale spațiului intervilozitar, variabile de la un moment la altul, regimul de curgere să se modifice între limite destul de largi, care însă se compensează între ele, astfel încît global numai anemiile sau policitemiile materne mari produc suferință fetală prin diminuarea schimburilor placentare; mecanismele compensatorii fetale dețin de asemenea, după cum se va arăta mai departe, un rol important în contrabalansarea modificărilor hemoreologice materne.

— *Echilibrul fluido-coagulant matern*, care în sarcină este deplasat către hipercoagulabilitate, alături de prezența unor zone din spațiul intervilos în care există stază intermitentă, cu acumulare de factori favorizanți ai agregării și metamorfozei vîscoase trombocitare, produc local o exacerbare a tendinței de coagulare latentă fiziologică, cu depunere consecutivă de fibrină pe suprafața unor vilozități terminale. Acest proces este favorizat de descărcarea în circulația maternă din deciduă și/sau din țesutul trofoblastic a unor cantități crescute de precursori tromboplastinici tisulari (58), explicînd tendința de instalare a unui proces de coagulare intravasculară diseminată, pornit de la acest nivel, în unele circumstanțe patologice ale stării gravido-puerperale (a se vedea capitolul intitulat „Echilibrul fluido-coagulant").

Factorii fetali care intervin în hemoreologia spațiului intervilozitar sînt:

— *starea de tensiune a vilozităților*, determinată de presiunea sîngelui fetal din vasele vilozitare (vezi mai departe);

— *contracțiile fibrelor musculare netede* prezente în mezoblastul vilozitar, care sînt independente de fibrele musculare ale vaselor vilozitare și care par a avea rol în amplificarea pulsațiilor vilozitare și în reglarea volumului și fluxului sanguin în spațiul intervilozitar sub influența variațiilor locale ale PCO_2, pH etc., deoarece nu s-au descris terminații nervoase în apropiere sau în contact cu aceste fibre musculare.

Prin acțiunile intricate și variabile în timp și în spațiu ale tuturor acestor factori, fluxul sanguin matern în spațiul intervilozitar se menține adecvat pînă la termen. Fluxul sanguin utero-placentar crește de aproximativ zece ori între zece săptămîni de gestație, cînd este de 50 ml/min., și 38—40 de săptămîni, cînd ajunge la 500—700 ml/min.; scăderea fluxului sanguin utero-placentar în ultimele săptămîni de gestaţie, comunicată numai de unii autori (3), este considerată astăzi de cei mai mulţi autori un artefect, rezultat al efectelor posturale. Raportat la cantitatea de ţesut, fluxul sanguin utero-placentar rămîne remarcabil de constant (150 ml/min./100 g), ceea ce demonstrează că, prin mecanismele adaptative sistemice (a se vedea capitolul intitulat „Hemodinamica“) şi locale arătate anterior, nu se realizează decît menţinerea adecvată a perfuziei tisulare, corespunzător creşterii uterine, a fătului şi anexelor sale. Nu toată această cantitate de sînge ajunge la placentă, ci numai 400—600 ml/min., în timp ce restul constituie fracţiunea care hrăneşte uterul — „şuntul miometrial“ (Bartels). În sfîrşit, din sîngele ajuns la placentă la termen, o cantitate de aproximativ 350—550 ml/min. pătrunde în spaţiul intervilozitar şi participă activ la schimburile materno-fetale, în timp ce restul hrăneşte ţesutul placentar, constituind „şuntul placentar“ (Bartels). Deci, din fluxul sanguin uterin total numai aproximativ 75% este implicat în schimburile materno-fetale la nivelul „membranei placentare“ (13).

Circulaţia sîngelui fetal în teritoriul vilozitar al placentei mature se face prin două categorii de capilare: unele dispuse într-o reţea vastă, situată în apropierea învelişului trofoblastic al vilozităţii terminale, deci în proximitatea sîngelui matern din spaţiul intervilos şi altele, care alcătuiesc reţeaua „paravasculară“ (Boe) sau „în voaletă“ (Wilkin), avînd numeroase anastomoze arteriolo-venulare extravilozitare care au rolul unor valvule de siguranţă, care împiedică supraîncărcarea circulaţiei vilozitare (13). Legătura dintre circulaţia placentară şi cea sistemică fetală se realizează prin două artere ombilicale şi o venă ombilicală. Arterele ombilicale, care provin din arterele hipogastrice ale fătului, duc sîngele „venos“ la placentă, la o presiune care la termen este de aproximativ 48 mm Hg. Ele au pliuri parietale cu dispoziţie transversală, alcătuite din toate straturile peretelui arterial, pliuri care se comportă ca nişte valve (valvele Hoboken) şi care separă porţiuni mai dilatate ale arterelor. Vena ombilicală, care transportă la făt sîngele „arterial“ de la placentă, la o presiune care la termen este de aproximativ 24 mm Hg, are de asemenea pliuri semilunare, cu structură exclusiv musculară în interiorul său. După pătrunderea în abdomenul fetal ea se divide într-o ramură hepatică, prin care conţinutul ei se varsă în sistemul port şi în *ductus venosus*, care îşi varsă conţinutul direct în vena cavă inferioară. Presiunea sanguină mai ridicată din capilarele vilozitare, evidenţiată prin nivelul mai înalt al diferenţei de presiune dintre arterele şi venele ombilicale, comparativ cu cea din spaţiul intervilozitar, determină turgescenţa vilozităţilor terminale, care contribuie, aşa cum s-a arătat, la ameliorarea hemoreologiei spaţiului intervilozitar.

Volumul sanguin conţinut în sistemul vascular fetoplacentar creşte progresiv în cursul sarcinii, direct corelat cu creşterea sumei greutăţilor fătului şi placentei, reprezentînd cca 8% din greutatea acestora în prima jumătate a sarcinii şi 10% la termen; la termen volumul sanguin feto-placentar este de aproximativ 500 ml, adică 75—110 ml/kg. Repartiţia acestui volum între placentă şi făt se modifică în cursul evoluţiei sarcinii în favoarea fătului: studii efectuate la oaie şi la primatele subumane arată că în sarcina mică cea mai mare parte din volemia feto-placentară este conţinută în placentă, în trimestrul al II-lea cele două volume sanguine sînt aproximativ egale, pentru ca ulterior (după 110 zile de gestaţie la oaie şi după 168 de zile la primatele subumane) volumul de sînge fetal din placentă să rămînă constant, în timp ce volemia fetală continuă să crească, prin creşterea patului vascular fetal. La termen, volemia fetală este de cca 370 ml, iar cantitatea de sînge fetal din placentă de aproximativ 125 ml (13).

Fluxul sanguin prin vena ombilicală, deşi creşte în cursul sarcinii de la 8,5 ml/min. la 12 săptămîni de gestaţie la 80 ml/min, la 20 de săptămîni şi la 400—500 ml/min. la termen, raportat la greutatea unitară rămîne relativ constant: 11 ml/100 g/min. (30). Aceasta arată că în special în ultimul trimestru de sarcină, cînd capacitatea patului circulator fetal al placentei nu se mai modifică, creşterea fluxului de sînge fetal prin placentă este determinată de mărimea cotei din debitul cardiac fetal care ajunge la placentă, astfel încît creşte participarea fiecărei cantităţi de sînge fetal la schimburile placentare, pentru a asigura eficienţa lor maximă. În acest sens s-a arătat că la oaie şi capră, cantitatea totală de sînge fetal care trece prin placentă în unitatea de timp creşte de trei ori în cursul sarcinii, în timp ce la om întreaga cantitate de sînge din sistemul feto-placentar trece în fiecare minut prin placentă. Ultima observaţie este bazată pe demonstrarea unor valori aproape identice ale diferenţei arterio-venoase a PO_2 între artera ombilicală şi vena ombilicală, pe de o parte, şi artera uterină şi vena uterină, pe de altă parte, şi este un indicator al creşterii foarte mari a debitului cardiac fetal, în special pe seama creşterii frecvenţei cordului (48).

Studiul radioizotopic cu ^{133}Xe comparativ al fluxurilor sanguine matern intervilozitar şi fetal placentar în sarcina umană la termen dă valori de 65—120 ml/100 g/min. şi, respectiv, 90—190 ml/100 g/min., ceea ce arată un raport de aproximativ 1/1,5 şi, deci, eficienţa lor în mecanismele de schimb placentar (26). Această eficienţă este asigurată de diminuarea progresivă a grosimii straturilor tisulare interpuse între cele două circulaţii, precum şi de direcţia relativă a fluxurilor sanguine matern şi fetal. Prin direcţia lor relativă, cele două fluxuri alcătuiesc un sistem de schimb în curent încrucişat, în care pe alocuri direcţia fluxului matern este perpendiculară pe cea a fluxului fetal, iar pe alocuri este paralelă cu el şi de acelaşi sens sau de sens opus. Sub aspectul eficienţei, schimbul în curent încrucişat, numit şi „sistem multivilos“, este situat între sistemul concurent, mai puţin eficient, şi sistemul contracurent, care este mai eficient (64).

Scăderile volemiei materne, care apar în şocul hemoragic, deşi determină o reducere mare a transferului utero-placentar de gaze respiratorii, manifestată prin scăderea PaO_2 fetal, nu produc decît tardiv tulburări fetale grave (16), datorită numeroaselor mecanisme adaptative ale acestuia la scăderile fluxului sanguin prin vasele ombilicale:

— vasele ombilicale şi în special arterele se contractă cînd sînt perfuzate cu sînge bogat oxigenat şi se dilată cînd creşte PCO_2 în sîngele care le perfuzează;

— fluxul de sînge fetal oxigenat sosit de la placentă la cord via vena cavă inferioară se distribuie preferenţial extremităţii cefalice a fătului, datorită condiţiilor circulatorii din atriul drept care, prin prezenţa formaţiunii *crista dividens*, împiedică amestecul sîngelui arterial cu cel venos venit prin vena cavă superioară şi-l dirijează prin *foramen ovale* în atriul stîng;

— sîngele fetal, prin conţinutul său crescut în hemoglobină (15—20 g/100 ml la termen), datorit hiperstimulării eritropoiezei de către PO_2 redusă a sîngelui matern din spaţiul intervilozitar şi prin afinitatea mai mare pentru oxigen a hematiilor, datorită deplasării spre stînga a curbei de disociere a oxihemoglobinei (efectul Bohr), asigură un transport mai bun al oxigenului şi cu posibilităţi adaptative mai mari (a se vedea capitolul intitulat „Schimburile respiratorii materno-fetale“).

FIZIOPATOLOGIA FECUNDAŢIEI, IMPLANTANŢIEI ŞI PLACENTAŢIEI

Implantaţia şi placentaţia, care succedă fecundaţiei şi primelor stadii de diviziune a oului, sînt fenomenele de început ale gestaţiei, care declanşează modificările materne locale şi generale necesare evoluţiei ulterioare a sarcinii şi realizează mecanisme eficiente de schimb între mamă şi produsul de concepţie, de comandă şi control a fiziologiei unităţii materno-fetale şi de protecţie a produsului de concepţie. Alterările acestor etape iniţiale ale gestaţiei fiind strîns interrelate, studiul lor separat este foarte dificil în special la om şi de aceea orice încercare de individualizare este oarecum arbitrară. În continuare prezentăm separat fiziopatologia fiecărei etape, subliniind că încadrarea unor entităţi patologice şi/sau a unor factori patogeni într-una sau alta din categorii este în parte artificială, rezultînd din necesitatea prezentării clare a materialului existent.

Fiziopatologia fecundaţiei

Fecundaţia constituie momentul esenţial al reproducerii sexuate şi în reglarea sa sînt implicaţi numeroşi factori, care asigură transportul gameţilor pînă la sediul tubar al procesului şi transformările suferite de aceştia, astfel încît să se poată produce amfimixia materialului genetic de provenienţă maternă şi paternă în celula-ou şi iniţierea primelor diviziuni de segmentare. De aceea, în sens larg, în patologia fecundaţiei trebuie incluse alterările ovulaţiei şi ale transportului ovular, precum şi transformărilor spermatozoizilor în căile genitale feminine, în timp ce, în sens restrîns, patologia fecundaţiei include infertilităţile de cauză mecanică (obstrucţii tubare, uterine, cervicale), imunologică, hormonală sau genetică, ce fac imposibilă fecundaţia sau determină avort precoce prin afectarea implantaţiei, sarcină multiplă sau dezvoltarea unor produşi de concepţie cu malformaţii congenitale şi/sau cu erori înnăscute de metabolism. Metodele foarte variate de contracepţie (evitarea perioadei fertile, substanţe spermicide, mecanice, hormonale, imunologice sau chirurgicale) produc infertilitate prin afectarea gameţilor, a fecundaţiei sau a *pattern*-ului de transport şi dezvoltare tubară şi/sau uterină a oului neimplantat, împiedicînd astfel implantaţia.

Infertilităţile

Infertilităţile, definite ca lipsa sarcinii după 1 an de viaţă sexuală normală fără utilizarea vreunei metode contraceptive, afectează aproximativ 10% dintre cupluri. În patogenia infertilităților, factorul masculin este implicat în 40% din cazuri (a se vedea capitolul intitulat „Sperma"), anovulația în aproximativ 10—15% din cazuri (a se vedea capitolul intitulat „Patologia ovulației"), patologia tubară în 20—30% din cazuri, iar cea cervicală în 5% din cazuri. În sfîrșit, la 10—20% din cuplurile infertile cauza afecțiunii nu este cunoscută, dar studiile actuale indică o mare frecvență a mecanismelor imunologice (56).

Obstrucțiile tubare au cel mai frecvent ca etiologie procesele inflamatorii utero-anexiale și/sau pelvi-peritoneale de origine gonococică și mai rar infecții cu bacili Koch sau cu alți germeni survenite *post abortum* sau *post partum*. La 50% din obstrucțiile tubare și/sau aderențele peritubare, prin anamneza riguroasă nu se decelează în antecedente prezența unor fenomene inflamatorii, deoarece în special gonoreea netratată, dar mai ales tratată incomplet și incorect, evoluează pauci- sau asimptomatic. Rareori trompele obstruate furnizează argumente histologice în sprijinul unei infecții virale în antecedente, probabil în copilărie. Diagnosticul obstrucțiilor tubare se face prin histerosalpingografie (HSG), efectuată la două-șase zile după încetarea sîngerării menstruale, după excludere sau tratarea unor eventuale fenomene inflamatorii. Corelația rezultatelor HSG cu apariția ulterioară a unei sarcini variază, în funcție de substanța de contrast utilizată, între 36—58% în cazul ambelor trompe permeabile și 23—50% în cazul unei singure trompe permeabile, dar uneori, deși s-a constatat obstrucție tubară bilaterală, survine la scurt timp o sarcină; aceasta sugerează că există o frecvență mare a rezultatelor fals-negative, determinate probabil de spasmul tubar la substanța de contrast sau la presiunea prea mare de injectare. Valoarea terapeutică a HSG este discutată, unii autori (45) atribuind metodei o creștere a fertilității prin mobilizarea dopurilor tubare de mucus, liza aderențelor din jurul orificiului abdominal al trompei, stimularea cililor tubari etc.

Rezultatele chirurgiei tubare sînt diferite în salpingolize, care dau în 40—50% din cazuri sarcini ulterioare, salpingostomii și fimbrioplastii pentru ocluzii tubare distale, a căror rată de succes este apreciată între 14 și 44%, și reimplantările tubare, urmate de sarcină în 10—43,3% din cazuri; discordanțele provin din insuficienta standardizare a loturilor tratate (56).

Sinechiile uterine (a se vedea capitolul intitulat „Fiziopatologia ovulației") nu afectează ascensiunea spermatozoizilor decît dacă sînt totale, în timp ce cele parțiale produc infertilitate prin afectarea implantației oului.

Patologia cervicală, implicată de unii autori în 1/3—1/2 din cazurile de infertilitate feminină (44), nu este determinată atît prin leziunile exocolului și/sau ale joncțiunii scuamo-cilindrice, cît prin alterarea cantitativă și calitativă a mucusului cervical, secundară tulburărilor hormonale ovariene (a se vedea „Ciclul cervical"), care îl face ostil ascensiunii spermatozoizilor. Aprecierea calităților mucusului în penetrația spermatică se face optim prin testele postcoitale efectuate în preajma ovulației (apreciată pe baza lungimii ciclurilor anterioare și a curbei termice bazale) și la aproximativ două ore de la actul sexual, după o abstinență de 48 de ore. Raportul procentual mucus normal/mucus alterat printre femeile investigate, la care survine la scurt timp o sarcină, este apreciat variabil de diferiți autori între 33/14,5% (21) și 53,8/37% (56). Testul postcoital furnizează informații și asupra calității spermatozoizilor sub raport numeric — procentul de sarcini crește semnificativ cînd există peste 20 de spermatozoizi pe cîmp — al motilității lor, precum și asupra plasmei seminale (a se vedea capitolul intitulat „Sperma").

Factorul imunologic a fost pus în discuţie ca mecanism patogenic al unor infecundităţi, pe baza studiilor experimentale care demonstrează posibilitatea apariţiei de anticorpi antispermatozoizi din clasa IgG şi IgA secretor în lichidul uterin sau în circulaţie, prin imunizare sistemică la spermatozoizi sau antigeni spermatici. În clinică s-a demonstrat prezenţa în circulaţia sistemică a anticorpilor antispermatici la 20—72% din femeile cu infecunditate de cauză neexplicată prin alte tulburări, dar aceeaşi categorie de anticorpi s-a demonstrat şi la 5,7—13% din femeile fertile (56), ceea ce arată că mecanismul imunologic nu poate fi incriminat în patogenia unor infertilităţi, decît dacă se demonstrează prezenţa anticorpilor în mucusul cervical şi/sau în lichidul uterin ori tubar. Imunizarea femeii faţă de spermatozoizi este posibilă ca urmare a mecanismului de fagocitare a acestora, secundar căruia unele neutrofile conţinînd spermazozoizi trec în uter, iar de aici, pe cale limfatică, vin în contact cu celulele imunocompetente materne din ganglionii limfatici de drenaj. În cele cîteva cazuri studiate s-au izolat din mucus două tipuri de anticorpi citotoxici şi trei tipuri de anticorpi necitotoxici antispermatozoizi (46). Prin tehnici de aglutinare s-a demonstrat că prezenţa în mucus a anticorpilor aglutinanţi este numai uneori corelată cu prezenţa lor în ser. Tehnicile de imunofluorescenţă arată că anticorpii din mucus aparţin claselor IgG sau IgA şi sînt mai frecvenţi la femeile cu schistosomiază vaginală sau cervicală, ceea ce presupune o reacţie încrucişată între anticorpii antischistosomiazici şi cei antispermatozoidieni sau o sensibilizare prin infestare la acţiunea antigenică a spermatozoizilor.

Anticorpii locali din lichidul uterin şi/sau tubar ar putea să afecteze şi procesul de capacitaţie a spermatozoizilor, deoarece s-a demonstrat că anticorpii antienzime acrozomiale pot împiedica aderarea spermatozoizilor la *zona pellucida*, probabil prin inhibiţia înlăturării enzimatice a unui inhibitor al enzimelor proteolitice, proces care are loc în capacitaţia normală (23).

Este posibil ca mecanismul imun să fie eficient şi împotriva unor constituenţi ai plasmei seminale, deoarece s-a demonstrat că spermatozoizii de berbec introduşi în tractul genital la oaie nu ajung decît în număr foarte mic în trompe, în timp ce după spălare cu soluţii izotonice, care înlătură învelişul de lichid seminal din jurul lor, spermatozoizii ajung în trompe şi pot fi fecundanţi. Această metodă ar putea să fie aplicabilă în clinica umană la cazurile în care există incompatibilitate între spermatozoizi şi tractul genital, prin spălarea lor prealabilă, urmată de includerea în lichidul seminal al unui donator faţă de care nu există imunizare (23).

Sarcina multiplă

Sarcina multiplă constituie pentru specia umană, la care din ovar se elimină la fiecare ciclu sexual un singur ovul apt de a fi fecundat, o entitate la limita dintre normal şi patologic, atît prin mecanismele care o produc, cît şi prin incidenţa crescută, comparativ cu sarcina unică, a complicaţiilor pe parcursul evoluţiei sarcinii (avorturi, malformaţii etc.) şi al naşterii (mortalitate perinatală). Incidenţa sarcinilor multiple este foarte greu de apreciat pe baza datelor de la naştere, acestea ducînd la o subestimare a incidenţei reale, deoarece în sarcinile multiple creşte numărul avorturilor, al feţilor născuţi morţi etc. Un studiu efectuat pe 120 de milioane de naşteri dă o incidenţă a naşterilor gemelare de 1/85,2 naşteri, a naşterilor triple de 1/7 628,7 naşteri, a naşterilor cvadruple de 1/670 734 de naşteri şi a naşterilor cvintuple de 1/41 600 000 de naşteri (22). S-au făcut diferite încercări de determinare statistico-matematică a legităţii de distribuţie a incidenţelor sarcinilor multiple, nici una nefiind însă perfect concludentă (3, 34, 48).

Sarcinile multiple sînt de două tipuri diferite, în funcţie de mecanismul lor de producere: monozigotice, cînd există o singură celulă-ou, din care, în cursul primelor diviziuni ce au loc înainte de implantare sau în diviziunile imediat următoare implantării, se produce scindarea blastocistului în două formaţiuni distincte şi di- sau polizigotice, produse prin di- sau poliovulaţie, cu polifecundaţie consecutivă, în cadrul aceluiaşi ciclu ovarian.

Sarcinile di- sau polizigotice sînt rezultatul creşterii şi maturării a doi sau mai mulţi foliculi ovarieni în acelaşi ciclu, ca rezultat al stimulării ovariene crescute de către FSH hipofizar. Nu există studii care să confirme direct prezenţa unei hipersecreţii hipofizare de FSH la femeile care au avut sarcini multiple comparativ cu celelalte, dar numeroase argumente indirecte sprijină această ipoteză, printre care:

— incidenţa crescută a sarcinilor multiple după tratamentul infertilităţilor anovulatorii cu FSH, clomifen, sau după întreruperea unui tratament contraceptiv prin estro-progestative, cînd FSH stocat în adenohipofiză se eliberează în cantităţi mai mari;

— incidenţa crescută familială sau de rasă a sarcinilor multiple, comparativ cu populaţia feminină generală, ar putea fi determinată de o trăsătură genetică moştenită, care produce hipersecreţie adenohipofizară de FSH;

— creşterea incidenţei sarcinilor dizigotice, paralel cu vîrsta maternă pînă la 39 de ani, după care incidenţa scade progresiv, odată cu diminuarea responsivităţii ovariene la stimulii gonadotropi;

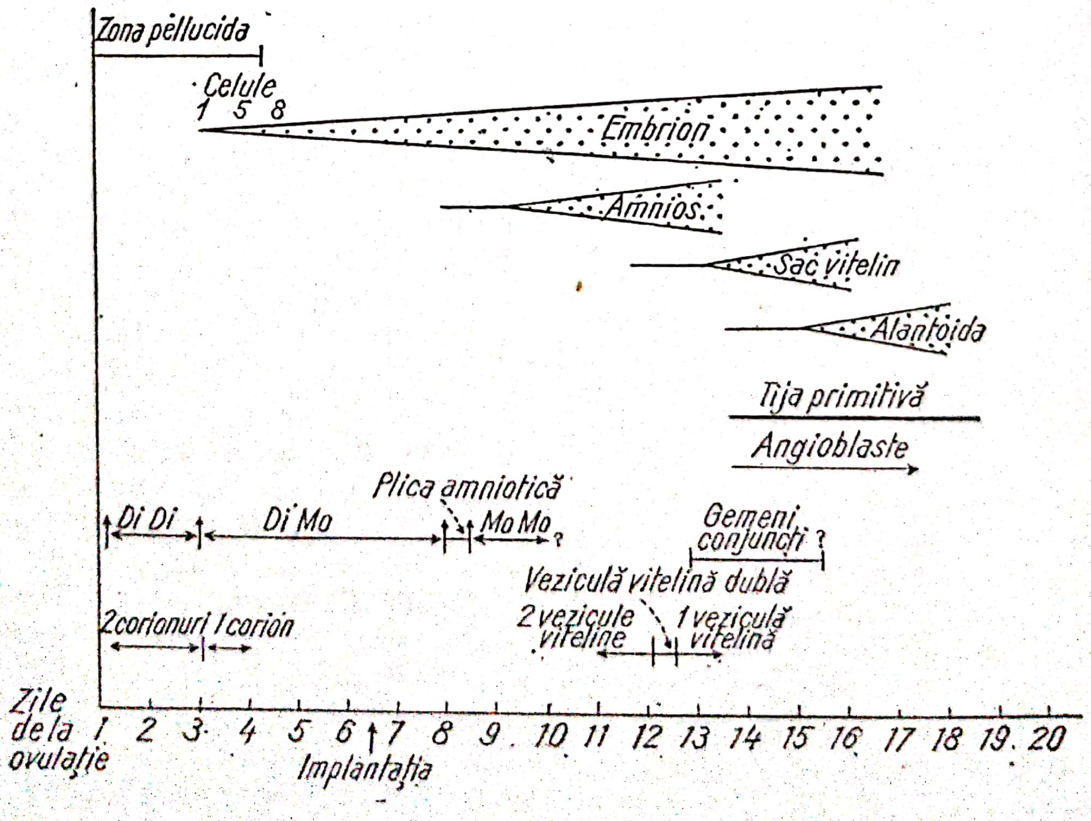
— asemănările cu poliovulaţia de la alte mamifere, asupra căreia factorii nutriţionali şi stimularea luminoasă au efecte recunoscute (48).

În sarcinile di- sau polizigotice ovulele pot proveni din unul sau din ambele ovare şi, ca urmare a polifecundaţiei, rezultă doi sau mai mulţi blastocişti care se implantează în uter (rarisim în uter şi trompe). În funcţie de distanţa dintre sediile de implantare ale blastociştilor şi ca urmare a competiţiei dintre ei pentru endometru, forma placentelor care se dezvoltă merge de la două plancente normale, complet separate, pînă la un organ fuzionat, care are însă întotdeauna o structură dicorionică, fără conexiuni vasculare între cele două placente. Peretele despărţitor dintre produşii de concepţie este alcătuit din două straturi amniotice şi două coriale, între ele existînd uneori vilozităţi atrofice care îi conferă un aspect opac. Sexul gemenilor dizigoţi poate fi identic sau diferit, iar asemănările dintre ei nu depăşesc asemănările obişnuite dintre fraţii proveniţi din aceiaşi părinţi.

Sarcinile multiple monozigotice (gemeni identici) au o incidenţă relativ constantă de 1/200 de naşteri, neinfluenţată de factorii de rasă, familiali, de vîrstă sau paritate. Ele apar prin scindarea blastocistului, în cele mai multe cazuri în primele opt zile după fecundaţie, uneori chiar pînă în ziua a 14-a, sub influenţa unor factori care nu se cunosc. În funcţie de stadiul de dezvoltare a oului în momentul scindării, aceasta afectează în grade diferite structurile sale: în primele trei zile de la fecundaţie scindarea oului determină dezvoltarea unei sarcini dicorionice, în timp ce scindarea ulterioară nu poate determina decît dezvoltarea unei sarcini monocoriale; dacă scindarea se produce între trei şi opt zile de la fecundaţie, adică înainte de apariţia veziculei amniotice, va rezulta o sarcină cu placentă monocorionică diamniotică, în timp ce scindarea ulterioară dezvoltării amniosului va duce la o placentă monocorionică monoamniotică; dacă scindarea precedă dezvoltarea veziculei viteline, în ziua a 12-a rezultă o placentă bivitelină, în timp ce ulterior ea determină dezvoltarea unei placente monoviteline (Fig. 32). După 14 zile de la fecundaţie, datorită axializării foiţelor embrionare, scindarea completă nu mai este posibilă şi se dezvoltă gemeni conjugaţi, care fac trecerea spre malformaţii. Studiile statistice arată că la sarcinile gemelare monozigotice, două treimi din placente sînt biamniotice monocorionice şi numai o treime sînt biamniotice bicorionice, în timp ce cele monoamniotice şi cele cu gemeni conjugaţi sînt foarte rare, ceea ce precizează că în cea mai mare parte a cazurilor scindarea oului are loc în primele 8 zile de la fecundaţie. Între cele două circulaţii placentare există anastomoze foarte variate ca mărime şi tip (arteriale, venoase şi/sau arteriovenoase), care determină *sindromul transfuzional cronic*, caracterizat prin perfuzarea sanguină excesivă a unuia dintre feţi (primitorul), care se naşte pletoric sau moare în uter prin insuficienţă cardiacă hipercinetică consecutivă şi perfuzarea insuficientă a celuilalt făt (donatorul), care duce fie la moartea sa în uter, fie la hipotrofie şi anemie intensă la naştere.

Feţii din sarcinile gemelare monozigotice au sex, grupe sanguine şi grupe tisulare de histocompatibilitate identice, ceea ce face posibile grefele de organe între ei, deoarece provin dintr-un singur ou. La gemenii monozigoţi anomaliile cromozomiale sînt mai frecvente decît în populaţia generală, deoarece în cursul diviziunilor celulare la embrion unii cromozomi se pot pierde sau pot să nu ajungă la celule-

Fig. 32 — Schema temporală a diferenţierii embrionare şi placentare. Sînt indicate tipurile de placentaţie din sarcina gamelară monozigotică, în funcţie de momentul scindării oului (reprodusă după D.E. Reid, K.J. Ryan, K. Benirschke).


Zona pellucida
Celule
1 5 8
Embrion
Amnios
Sac vitelin
Alantoida
Tija primitivă
Angioblaste
Plica amniotică
Di Di
Di Mo
Mo Mo ?
Gemeni conjuncţi ?
Veziculă vitelină dublă
2 vezicule viteline
1 veziculă vitelină
2corionuri
1 corion
Zile de la ovulaţie
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
Implantaţia

fiice diferite, aceasta ducînd la apariţia monozigotismului heterocariotic. Prin acest mecanism se explică, de exemplu, apariţia unor anomalii de dezvoltare sexuală, în care unul dintre indivizi are cariotip 45X, iar celălalt 47XXX, sau unul 46XY şi celălalt 45X; în ultimul caz, unul dintre gemeni este fenotipic de sex masculin, în timp ce al doilea este fenotipic de sex feminin (a se vedea capitolul intitulat „Fiziopatologia dezvoltării sexuale").

Anomaliile congenitale

Anomaliile congenitale ale produsului de concepţie sînt modificările funcţionale sau morfologice ale dezvoltării embrionare normale, prezente în majoritatea cazurilor de la naştere, dar care pot deveni manifeste şi ulterior, în evoluţia postnatală. Ele pot fi malformaţii, boli ereditare de metabolism (erori înnăscute de metabolism) şi pseudomalformaţii; acestea din urmă provin din alterarea dezvoltării prin cauze în general infecţioase postembrionare, dar intrauterine, de exemplu hidrocefalia internă prin stenoză cicatriceală a apeductului Sylvius după meningoencefalită toxoplasmozică. Malformaţiile şi bolile ereditare ale metabolismului sînt determinate, fie prin transmiterea în procesul fecundaţiei a unei informaţii genetice anormale sau a unei aberaţii cromozomiale, fie prin intervenţia în perioada de dezvoltare embrionară a unui factor fizic (iradiere), chimic (unele medicamente) sau virotic (rubeolă). Incidenţa globală a malformaţiilor şi bolilor metabolice congenitale este apreciată la 3—8/1 000 de nou-născuţi vii de sex feminin şi 3,2—5,8/1 000 de nou născuţi vii de sex masculin şi ele sînt răspunzătoare de 12—28% din decesele perinatale la fetiţe şi de 10—15% din decesele perinatale la băieţi (65). Aceste incidenţe sînt foarte variabile, atît în funcţie de tipul anomaliei, cît şi de la o ţară la alta, corelat cu factorii de risc rasiali, familiali, alimentari, infecţioşi etc. Estimările incidenţei sînt probabil mai mici decît cele reale deoarece o parte din anomalii, în special dintre bolile înnăscute de metabolism, devin manifeste clinic în cursul primului an de viaţă şi chiar mai tîrziu în copilărie; depistarea lor se ameliorează continuu prin perfecţionarea metodelor biochimice de decelare în masă la nou-născuţi sau chiar *ante partum*, prin studii de citogenetică şi biochimie a lichidului amniotic extras prin amniocenteză în cazurile cu risc crescut pentru bolile respective.

Anomaliile congenitale, determinate de transmiterea unei informaţii genetice alterate la fecundaţie sau deteriorate chiar în procesul fuziunii materialului genetic de origine maternă şi paternă în celula-ou, pot să aibă un determinism monogenic, unul poligenic sau pot fi produse de aberaţii cromozomiale.

Anomaliile congenitale cu determinism monogenic constituie o minoritate şi au fie caracter familial cu transmitere printr-o genă patologică recesivă, fie apar sporadic, probabil datorită unei mutaţii întîmplătoare. Anomaliile cu determinism monogenic sînt puţin sau deloc sensibile la influenţele de mediu şi se pot calcula cu precizie la familiile cu risc crescut, motiv pentru care studiile de citogenetică şi biochimie a lichidului amniotic, efectuate precoce în cursul sarcinii, sînt foarte utile în indicarea continuării sau întreruperii sarcinii respective.

Anomaliile congenitale cu determinism poligenic au fost demonstrate în numeroase malformaţii (buza de iepure cu sau fără fisură palatină, displazia congenitală de şold, stenoza congenitală de pilor, piciorul strîmb în *varus ecvin* etc.) şi se produc prin combinarea acţiunii factorilor de mediu din viaţa intrauterină cu acţiunea genelor, aşa cum o arată studiile la gemeni.

Anomaliile congenitale prin aberaţii cromozomiale sînt produse de alterările transmisiei genetice în cursul procesului de maturaţie a gameţilor sau la fecundaţie şi de aceea incidenţa lor este corelată, în unele cazuri, cu vîrsta mamei. Aprecierea incidenţei reale a aberaţiilor cromozomiale în momentul fecundaţiei este foarte dificilă, deoarece o parte dintre ele determină imposibilitatea diviziunilor ulterioare ale oului, prin aşa-numitele „gene letale", şi consecutiv avort precoce. Uneori, avortul se produce în perioada pre- sau imediat postimplantatorie, astfel încît diagnosticul său este foarte dificil, fiind confundat chiar de medic cu tulburările de ciclu menstrual *(missed menstruation)*.

Incidenţa nou-născuţilor purtători ai unei anomalii cromozomiale majore este apreciată la 1/300 de născuţi vii (0,33%), în timp ce studiile de citogenetică a produselor de avort demonstrează că în avorturile induse incidenţa anomaliilor genetice este de 17%, iar în avorturile spontane creşte pînă la 25—51% (14, 48). Aceste diferenţe indică, cu mare probabilitate, existenţa în organismul matern a unor mecanisme de protecţie eficiente faţă de supravieţuirea produşilor de concepţie grav afectaţi. În acelaşi sens pledează şi faptul că avorturile spontane de cauză genetică se produc cu atît mai precoce cu cît perturbările informaţiei genetice induse de alterările cromozomile sînt mai ample (a se vedea capitolul intitulat „Fiziopatologia implantaţiei").

Fiziopatologia implantaţiei

Implantaţia poate fi afectată de numeroase categorii de factori patogeni (inflamatori, genetici, imunologici, hormonali etc.), care pot determina, fie eşecul total al procesului, fie producerea sa defectuoasă sub raportul sediului sau prin dezvoltarea ulterioară a unei placente patologice, care impietează asupra produsului de concepţie. Eşecul total sau parţial al implantaţiei şi consecutiv al placentaţiei, stă la baza unui procent ridicat de avorturi spontane, alterările sediului implantaţiei determină dezvoltarea sarcinilor ectopice intra- sau extrauterine, iar patologia dezvoltării placentei şi a celorlalte anexe embrio-fetale determină afectări grave ale produsului de concepţie, soldate uneori cu moartea sa în uter (această ultimă categorie de tulburări va fi detaliată în subcapitolul intitulat „Patologia placentaţiei"). Toate tulburările implantaţiei şi placentaţiei determină afectarea reproducerii sub raport cantitativ (mortalitate embrio-fetală crescută) şi/sau calitativ (hipotrofie fetală etc.) şi o mare parte, nerecunoscute şi netratate adecvat, au repercusiuni nocive asupra organismului matern.

Avortul

Avortul este definit ca întreruperea sarcinii înainte de 28 de săptămîni de gestaţie, cu eliminarea unui embrion sau făt mort. Deşi toate categoriile de avorturi reprezintă cauze de afectare a reproducerii normale, în continuare va fi prezentată doar fiziopatologia *avorturilor spontane.*

Incidenţa avorturilor spontane este foarte diferit apreciată în literatură, existînd mari variaţii de la o ţară la alta, precum şi între diferiţi autori, din două grupe de cauze:

— diagnosticul pozitiv al avorturilor care se produc după patru săptămîni de gestaţie este simplu, în timp ce diagnosticul avorturilor mai mici întîmpină mari dificultăți, deoarece nu sînt recunoscute ca atare, ci sînt confundate cu tulburările de ciclu menstrual. Incidența mare a avorturilor nerecunoscute în primele trei săptămîni de gestație este indicată de datele statistice care arată o scădere aproape exponențială a incidenței avorturilor de la concepție pînă la 15—20 de săptămîni de gestație (48), de raritatea cu care se găsesc unele anomalii cromozomiale în produsele de avort spontan, care sugerează că produșii de concepție ce au astfel de anomalii sînt avortați foarte precoce, înainte sau la scurt timp după implantanție, datorită implantației și / sau placentației defectuoase (vezi mai departe). Se apreciază că la om numai în 75% din cazurile de concepție, sarcina este recunoscută ca atare (și în 58% din cazurile de concepție se nasc feți vii, normali), în timp ce în 25% cazuri avortul nu este depistat (36);

— nu există nici o posibilitate de a depista în toate cazurile provocarea de avort, din cauza mijloacelor foarte variate aplicate și de aceea numărul avorturilor criminale variază în diferite statistici între 50—75% din totalul avorturilor.

Ținînd cont de toți factorii de eroare enumerați anterior, se apreciază că incidența avorturilor spontane după patru săptămîni de gestație este de aproximativ 15% din totalul sarcinilor și se ridică la 25% dacă se adaugă și avorturile din primele trei săptămîni (56). Deoarece dezvoltarea produsului de concepție și/sau a anexelor sale poate fi afectată prin cauze multiple, problemele de patogenie și tratament ale avortului spontan se pun în special în *boala abortivă* (avorturile habituale), definită ca o succesiune de trei sau mai multe avorturi consecutive. Deși datele mai vechi corelau riscul de a surveni un nou avort cu numărul avorturilor anterioare, arătînd că o femeie care a avut trei avorturi consecutive are 73—83,6% șanse de a avea un nou avort, datele actuale contrazic aceste opinii și arată că riscul de a surveni un nou avort nu-l depășește pe cel inițial, care este de 25% (61, 63).

Patogenia avorturilor spontane este adeseori multifactorială și de aceea diagnosticul etiologic nu se poate face cu precizie decît în aproximativ 40% din avorturile precoce și în 30% din cele tardive, iar multiplele clasificări etiopatogenice propuse sînt incomplete. Avorturile *precoce* (înainte de 12 săptămîni de gestație) sînt determinate mai ales de defecte genetice ale produsului de concepție, de cauze imunologice (a se vedea subcapitolul intitulat „Fiziopatologia relațiilor imunitare materno-fetale“) sau endocrine (a se vedea capitolul intitulat „Endocrinologia sarcinii“), care afectează fiziologia implantației și a placentației, în timp ce avorturile *tardive* (după 12 săptămîni de gestație) sînt determinate predominant de cauze materne generale (infecții, boli endocrino-metabolice, boli cardio-vasculare, respiratorii, renale, traumatice, infecțioase etc.) sau locale (uterine).

Studiul etiopatogenic al avorturilor spontane întîmpină dificultăți mari, deoarece foarte frecvent, cînd se produce avortul, produsul de concepție și placenta sînt moarte de peste două săptămîni și au suferit procese de autoliză, care fac ca modificările morfopatologice să fie greu interpretabile. Acesta este și unul dintre motivele pentru care numeroși autori au abandonat clasificarea veche a lui Mall și Mayer, care împarte produsele de avort în șase categorii, în funcție de aspectul macroscopic. Produsele de avort se împart astăzi în patru categorii morfologice, mai ușor de recunoscut pe fragmentele recoltate (33):

I — specimene incomplete, care conțin vilozități, deciduă, trofoblast, la care amniosul sau corionul nu formează un sac complet și care ar reprezenta circa 22% din avorturile spontane studiate;

II — specimene care conţin un sac amniotic rupt şi gol, cu rest de cordon ombilical în 4% din cazuri şi fără rest de cordon ombilical în 23,5% din cazuri;

III — specimene care conţin un sac amniotic intact şi gol în 5,5% din cazuri;

IV — specimene care conţin un embrion sau făt normal (35,8%), unul cu anomalii majore generalizate (4%) sau localizate (1,8%), sau la care embrionul nu poate fi examinat din cauza fragmentării ori autolizei (3,4% din specimene).

În timp ce primele trei categorii de specimene provin din avorturi spontane produse în primul trimestru de sarcină, ultima categorie provine în special din avorturile tardive (48). Corelarea etiopatogenică a fiecărui tip de avort este dificilă şi în această clasificare, deoarece foarte scurt timp după moartea oului embrionul şi placenta suferă procese autolitice care maschează anomaliile circulatorii embrio-fetale, modifică aspectul vilozităţilor prin hipoplazie sau intumescenţă şi împiedică — prin pierderea viabilităţii şi/sau suprainfectare — cultivarea ţesuturilor pentru studii de citogenetică, astfel încît culturile de celule sînt interpretabile numai la 50% din produsele de avort (14).

Cauzele genetice sînt implicate, pe baza studiilor de citogenetică a produselor de avort, în etiologia a 25% din avorturile spontane în general, comparativ cu 1,7% în avorturile induse, dar probabil că incidenţa lor este mult mai mare, dacă se adaugă avorturile nedepistate din primele trei săptămîni de gestaţie. Pentru originea genetică a avorturilor nedepistate pledează faptul că diferitele anomalii din produsele de avort studiate nu au o distribuţie uniformă, cele mai frecvente fiind trisomiile (50% din cazurile de avort genetic), monosomiile cromozomului X (30% din cazurile de avort genetic) şi în, procente reduse, poliploidii, în special gonosomale, mozaicuri, monosomii autosomale şi translocări specifice.

Trisomiile autosomale reprezintă cea mai frecventă dintre anomaliile genetice prezente în produsele de avort spontan; dealtfel, trisomiile grupelor de cromozomi A, B, C şi F au fost găsite numai în avorturi. Dintre trisomiile grupei D, numai aceea a cromozomului 13 este întîlnită la naştere, în timp ce restul determină avorturi spontane, cu embrioni nodulari, embrioni cilindrici sau ouă clare. Dintre trisomiile grupei E, numai trisomia cromozomului 18 apare şi la nou-născuţi vii, în timp ce restul, în special embrionii cu trisomii ale cromozomului 16, sînt avortaţi. Aceste date sugerează că embrionii cu respectivele tulburări genetice nu pot supravieţui din cauza dezechilibrului mare al embriogenezei sau din cauza alterării placentaţiei şi, de aceea, se produce evacuarea produsului de concepţie prin avort precoce uneori chiar odată cu menstruaţia următoare (14).

Monosomiile gonosomale (cariotip 45 X) ocupă al doilea loc ca frecvenţă printre anomaliile genetice ale produselor de avort, în timp ce la naştere incidenţa lor este mult mai mică, ceea ce dovedeşte că marea majoritate a acestor embrioni sînt avortaţi (a se vedea „Fiziopatologia dezvoltării sexuale"). Studiul cromatinei sexuale la respectivele produse de avort le încadrează printre cazurile cromatin-negative şi modifică astfel raportul sexelor. Avortul, în cazul monosomiilor gonosomale, se produce mai tîrziu decît în cazurile de trisomii autosomale, ca şi în cazurile de trisomii gonosomale, dintre care, în ordinea descrescîndă a incidenţei la produsele avortate, s-au găsit cariotipuri 47XXY, 47XXX şi, cel mai rar, 47 XYY. Avorturile în al căror cariotip există trisomii gonosomale prezintă adeseori placente patologice, cu imaturitate vilozitară şi forme de tranziţie către molă.

Produşii de concepţie cu *triploidii omogene* (69 de cromozomi) sau cu *tetraploidii omogene* (92 de cromozomi) nu supravieţuiesc niciodată pînă la naştere, ci sînt avortaţi. Singurele care supravieţuiesc rareori sînt unele mozaicuri, în special gonosomale. Alterările cromozomiale numerice discutate anterior provoacă avort probabil prin alterarea informaţiei genetice necesare embriogenezei, datorită unui dezechilibru între genele reglatoare şi cele structurale, într-un moment ce ar depinde de tipul anomaliei şi de capitalul genetic. Alterările calitative (structurale) ale cromozomilor sînt descrise rareori în produsele de avort, probabil nu pentru că sînt efectiv rare, ci pentru că metodele citogenetice de studiu sînt încă la început şi nu au fost aplicate sistematic, pe loturi semnificative statistic.

Cauzele avorturilor genetice sînt puţin cunoscute. Ele sînt corelate cu gametogeneza anormală, în cazul monosomiilor şi trisomiilor şi cu intervenţia unui factor perturbator al primelor mitoze care urmează fecundaţiei, în cazul mozaicurilor, tri- şi tetraploidiilor. Un argument pentru aceste mecanisme îl constituie faptul că în avorturile spontane nu se găsesc decît foarte rar sau deloc trisomii ale unor grupe cromozomiale (în special din grupul F), probabil pentru că produşii de concepţie cu astfel de anomalii nu se pot implanta. Studiile clinice indică o corelaţie semnificativă între intervalul ovulaţie-raport sexual fecundant şi incidenţa triploidiilor şi trisomiilor în produsele de avort. Vîrsta maternă nu pare a fi corelată cu creşterea incidenţei avorturilor genetice decît în trisomiile grupelor D şi G, în timp ce pentru alte anomalii numerice incidenţa lor scade cu vîrsta, paralel cu scăderea frecvenţei sarcinilor.

Studiile experimentale care au cercetat factorii ce ar putea să determine tulburări genetice în culturile de celule umane sînt încă neconcludente: radiaţiile şi drogurile nu afectează segregarea garniturii cromozomiale, ci produc numai deleţii, care ar putea eventual să determine remanieri cromozomiale transmisibile, iar virusurile pot determina *in vitro* nondisjuncţii şi deleţii, care sînt transmisibile prin modificarea genomului celular indusă de virus. În sprijinul acţiunii mutagene induse de virusuri vin şi argumente epidemiologice, care au demonstrat o corelaţie semnificativă între incidenţa hepatitei virale şi incidenţa naşterii de mongoloizi (trisomia 21) (14, 43).

Cauzele imunologice sînt implicate în etiologia avorturilor spontane prin afectarea primară a implantaţiei, asemănătoare rejetului unei alogrefe, fie prin insuficienţa mecanismelor facilitante, fie prin hiperfuncţia celor de respingere (a se vedea subcapitolul intitulat „Fiziopatologia corelaţiilor imunologice materno-fetale").

Cauzele endocrine au fost foarte frecvent implicate în etiologia avorturilor spontane în urmă cu peste 20 de ani, pe baza observaţiei că în marea majoritate a cazurilor cu multe zile (sau săptămîni) înainte de producerea avortului gravida prezenta tulburări funcţionale ale unităţii materno-placento-fetale, manifestate prin diminuarea excreţiei de estrogeni (57), pregnandiol şi/sau hormoni proteici placentari. Astăzi este precizat că în numeroase categorii de avort afectarea produsului de concepţie şi a placentei precedă apariţia primelor simptome clinice, fără a reprezenta însă mecanismul patogenic al avortului, ci numai un epifenomen; de aceea, diagnosticul de avort endocrin se pune mult mai rar. Există argumente multiple care atestă această teorie, printre care şi observaţiile de ablaţii ovariene bilaterale efectuate foarte precoce în sarcină şi neurmate de avort (a se vedea subcapitolul intitulat „Fiziopatologia hormonilor placentari"). În sprijinul aceleiaşi teorii vin şi datele care arată că tratamentul iminenţei de avort cu agenţi progestageni are o rată de succes apreciată între 65—80%, care este mai mică (38) sau egală cu proporţia vindecărilor spontane obţinute prin simplul repaus, apreciată tot între 70 şi 80% (56).

Afecţiunile celorlalte glande endocrine determină avorturi în măsură mai redusă sau nulă, diminuînd parametrii reproducerii în special prin infecunditate (a se vedea capitolul intitulat „Influenţe endocrine extragonadice asupra ciclului sexual") şi/sau prin creşterea mortalităţii perinatale (diabetul matern). În acest context, un rol particular revine hipotiroidismului, care în forma frustă nu determină infecunditate, ci poate produce boală abortivă, care beneficiază de tratamentul substitutiv (56).

Traumatismele materne, deşi au fost suspectate de foarte mult timp ca provocatoare de avort, nu pot fi atestate în acest sens decît dacă „se poate demonstra că produsul de avort era normal dezvoltat, pînă în momentul cînd s-a produs traumatismul fizic sau psihic" (35). Traumatismele pot afecta evoluţia sarcinii, în cazul alterării grave a homeostaziei materne (hipovolemie cu hipoperfuzie uterină consecutivă, hipoxie prelungită etc.), sau cînd lezează direct uterul, placenta, cordonul şi/sau membranele fetale, afectînd astfel schimburile materno-fetale.

Se susţine că traumatismele psihologice grave, de cauză foarte variată, ar putea să determine avort (3), dar nu este exclus ca producerea unui avort după un astfel de traumatism să fie fortuită. La om nu s-a demonstrat că hipercortizolemia sau creşterea locală (la nivelul terminaţiilor neuroefectoare uterine) ori sistemică a catecolaminelor ar provoca hipercontractilitate uterină şi avort consecutiv (20).

Intervenţiile chirurgicale pot să provoace uneori avort, cu atît mai frecvent cu cît în cursul intervenţei se execută manevre neadecvate asupra organelor pelviene, însoţite eventual de sîngerare, stază vasculară şi hipoxemie; avortul este determinat, în aceste cazuri, tot de afectarea schimburilor circulatorii materno-fetale.

Infecţiile materne acute sau cronice, aparente sau inaparente, pot constitui factorul etiologic a 10—20% din avorturile spontane, fiind răspunzătoare de o treime din avorturile tardive. Infecţiile pot determina avort prin următoarele mecanisme:

— febra care însoţeşte infecţiile acute şi stimulează contractilitatea uterină, creşterea nevoilor placentare şi embrio-fetale de oxigen prin intensificarea ratei metabolice şi, uneori, alterarea gravă a hemodinamicii materne (colapsul din pneumonie, febra tifoidă, pielonefrită etc.), cu afectarea schimburilor circulatorii materno-fetale, hipoxie, acidoză şi moartea fătului în uter (1, 3, 34);

— transferul transplacentar al toxinelor unor germeni sau al germenilor înşişi, ultimul proces fiind mediat întotdeauna de leziunile inflamatorii placentare;

infectarea (sau infestarea) oului pe calea membranelor ovulare, secundară unor leziuni de corioamniotită (patologie de pol inferior a oului), urmată eventual şi accentuată de ruperea prematură a membranelor, cu invazie masivă de germeni în cavitatea amniotică.

Trecerea transplacentară a unui agent patogen este în funcţie de dimensiunea şi virulenţa sa, de vîrsta placentei şi presupune, ca o etapă obligatorie, apariţia leziunilor inflamatorii placentare, ceea ce explică decalajul dintre infecţia mamei şi a produsului de concepţie. Agentul infecţios determină leziuni infecţioase ale produsului de concepţie, cu embriopatie în primele trei luni de gestaţie şi fetopaţie după luna a III-a, acestea determinînd fie moartea cu avort consecutiv, fie infecţie inaparentă, cu sau fără malformaţii congenitale, care pot duce la creşterea mortalităţii perinatale. Tipul afectării produsului de concepţie este variabil în funcţie de agentul etiologic şi de mecanismele imune umorale şi celulare de apărare ale fătului, care sînt destul de insuficiente.

Infecţiile virale pot să determine avort sau embriopatie nespecifică prin interferarea organogenezei. Astfel, după infecţia rubeolică, în primul trimestru de gestaţie, se consideră că 50—90% dintre embrioni sînt infectaţi şi că dintre aceştia 10—67% sînt malformaţi, 15—20% sînt avortaţi, iar restul se nasc normali,dar sînt purtători cronici de virus. Boala incluziilor citomegalice, în forma generalizată, nu dă avort ci secundar leziunilor placentare se produce fetopatia, urmată eventual de naşterea prematură a fătului afectat şi creşterea mortalităţii perinatale. Pot produce avorturi şi alte infecţii virale ca: virusul Coxsackie B, echovirusurile, rujeola, varicela, virusul parotiditei epidemice, al mononucleozei infecţioase etc.

Infecţiile bacteriene nu declanşează avort decît ca urmare a febrei şi nu prin trecere transplacentară. Ultimul mecanism determină însă fetopatii (listerioză, tuberculoză) şi/sau naştere prematură. Dintre infecţiile cronice, luesul a fost considerat pînă în urmă cu două-trei decenii ca fiind una dintre cauzele de avort. În realitate, avortul provocat de infecţia luetică este discutabil, deoarece, deşi spirochetele pot determina leziuni placentare şi înainte de 20 săptămîni de gestaţie şi deci pot să treacă în circulaţia fetală înainte de vîrsta respectivă, sistemul imun celular fetal nu este competent. Răspunsul imun umoral care apare la agresiunea germenului nu reprezintă în lues decît un epifenomen, care, eventual, ar putea deveni verigă patogenică secundară, provocînd o boală prin complexe imune.

Infecţiile cu unele protozoare pot determina avort prin afectarea gravă a embrionului sau mai frecvent fetopatii, ambele secundare parazitemiei materne, cu afectare iniţial placentară. Un exemplu îl constituie toxoplasmoza, care în unele regiuni apare frecvent ca primoinfecţie la vîrsta reproductivă. În aceste zone este indicat diagnosticul serologic sistematic la toate gravidele şi tratarea cazurilor cu răspuns pozitiv (65).

Anomaliile uterine congenitale sau dobîndite sînt implicate de asemenea în patologia unor avorturi şi/sau a unor naşteri premature, într-un procent variabil de cazuri, în funcţie de tipul şi gravitatea respectivelor anomalii. Dintre *malformaţiile congenitale uterine*, lipsa în grad variabil a fuziunii celor două hemiutere (uter dublu bicol, uter dublu unicol, uter septat, uter arcuat) determină numai rareori avort şi mai frecvent naştere prematură, prin diminuarea aportului de sînge la uter, care se face printr-o singură arteră uterină în uterul dublu. În plus, adeseori în aceste cazuri există prezentaţii distocice, eventual însoţite de implantaţie anormală ca sediu *(placenta praevia)*, ducînd la o mortalitate perinatală de 40%. Infantilismul uterin, invocat adeseori în urmă cu cîteva decenii în patogenia unor avorturi, este astăzi infirmat, deoarece la o femeie cu cicluri sexuale normale valurile de creştere hormonală (în special estradiolul) asigură întotdeauna creşterea suficientă a pungii gestative, care se amplifică imens sub acţiunea hormonilor placentari, în cazul în care survine o sarcină. Dintre *anomaliile dobîndite ale uterului*, cele de poziţie nu determină avort decît rareori, în cazul încarcerării unui uter retroversat, prin împiedicarea expansiunii sale, în timp ce anomaliile de poziţie cu uter mobil se corectează cel mai adesea în timpul sarcinii. Fibroamele uterine sau endometrioza uterină sînt discutabile ca factori etiologici ai avorturilor, intervenţia lor fiind eventual posibilă în cazul leziunilor submucoase cu localizare cervico-istmică, care ar putea determina implantare joasă sau incontinenţă cervico-istmică, cu avort sau naştere prematură consecutivă.

Sinechiile uterine (boala traumatică a uterului) apar cel mai frecvent în ţara noastră (92% din cazuri) ca urmare a unor manevre traumatizante, cu sau fără endometrită consecutivă, cum sînt: chiuretajele abrazive biopsice, *post abortum* (75% din cazuri) sau *post partum*, după miomectomii şi mult mai rar sînt de origine bacilară sau schistosomiazică. Ele determină tulburări variate ale ciclului menstrual care merg în 36—37,5% din cazuri pînă la amenoree (a se vedea capitolul intitulat „Fiziopatologia gonadică a femeii mature“) şi tulburări de reproducere în 57,10—80% din cazuri, dintre care boala abortivă apare cu o frecvenţă apreciată variabil între 12,50—50% din cazurile de sinechii uterine (2, 51). Avorturile sau naşterile premature se produc, în aceste cazuri, prin afectarea sediului implantaţiei şi tulburări de nutriţie embrio-fetală secundare circulaţiei placentare deficitare, sau prin diminuarea spaţiului de distensie a cavităţii uterine.

Incontinenţa cervico-istmică primitivă (malformaţie sau hipoplazie uterină) sau secundară unor intervenţii ginecologice (amputaţii de col) sau obstetricale (dilataţie forţată, rupturi cervicale întinse şi nesuturate sau suturate incorect) poate să determine boala abortivă, cu avorturi predominant tardive şi cu o frecvenţă de aproximativ 0,2% din totalul sarcinilor. Diagnosticul entităţii se bazează, în afara sarcinii, pe testul dilatatorului Hégar (orificiul intern al canalului cervical este permeabil la Hégar 7) şi pe histerosalpingografie, iar în timpul sarcinii pe anamneză, scurgerile cervicale hidroreice, scurtarea colului şi dehiscenţa canalului cervical. Cerclajul efectuat la 12—14 săptămîni de gestaţie are rezultate pozitive într-o proporţie de pînă la 74% din cazuri, permiţînd ducerea sarcinii pînă ce fătul devine viabil şi naşterea poate avea loc în condiţii apropiate de cele fiziologice (51).

Alţi factori implicaţi în patogenia unui număr foarte restrîns de avorturi spontane, dar relativ frecvent în naşterea prematură, sînt reprezentaţi de deficienţele nutriţionale materne, unele toxice (fumatul, alcoolul, unele medicamente etc.). Impactul lor asupra binomului mamă-produs de concepţie este detaliat în capitolul intitulat „Fiziopatologia gestaţiei“.

Implantaţia ectopică

Implantaţia ectopică a oului este mecanismul patogenic de bază al mai multor grupe de afecţiuni, care, deşi se deosebesc între ele prin incidenţă, simptomatologie, gravitate, prognostic şi tratament, toate influenţează negativ funcţia de reproducere, determinînd pierderi embrio-fetale crescute prin avort sau mortalitate perinatală şi alterarea homeostaziei materne, în special prin sindrom hemoragic (a se vedea subcapitolele „Şocul hemoragic“ şi „Coagulopatiile“). Sediul implantaţiei oului fiind în mod normal pe faţa anterioară sau posterioară a corpului uterin, implantările în oricare alt loc trebuie considerate ectopice, indiferent dacă sînt uterine (istmice — *placenta praevia* —, cervicale — sarcina cervicală — sau într-un corn rudimentar al unui uter malformat) sau extrauterine (sarcinile extrauterine).

Placenta praevia, entitate patologică produsă de implantarea blastocistului pe/sau în preajma porţiunii istmice a uterului şi, consecutiv, dezvoltarea placentei în segmentul inferior, constituie o cauză frecventă de sîngerare obstetricală în ultimele două trimestre de sarcină. Incidența raportată, de aproximativ 1—1,8% din sarcinile peste 20 de săptămîni, este mai mică decît cea reală, deoarece un număr de sarcini jos-inserate se termină prin avort, reprezentînd cauza a cca 5% din totalul avorturilor spontane (3, 48). Incidența de *placenta praevia* este corelată în special cu vîrsta (crește de trei-patru ori la gravidele peste 35 de ani, comparativ cu cele între 15—24 de ani, indiferent de paritate) și cu paritatea (crește de trei ori la marile multipare, comparativ cu primiparele); de asemenea, incidența este crescută în sarcinile gemelare, comparativ cu cele unice, din cauza întinderii mari a sediului implantației. Asocierea dintre *placenta praevia* și fertilitatea crescută ar putea fi explicată prin reținerea de către femeile foarte fertile a ouălor care se implantează în regiunea istmică și care sînt avortate în cazurile cu fertilitate normală (48). Riscul de repetare a placentei *praevia* la o femeie care a avut această complicație la o sarcină anterioară este de 12 ori mai mare decît riscul de bază, corespunzător vîrstei și parității (30).

Factorii etiopatogenici implicați în apariția de *placenta praevia* nu sînt cunoscuți cu precizie, dar pe baza datelor existente se pot susține două ipoteze, care nu se exclud reciproc. Implantația joasă *(placenta praevia* primară) ar putea fi determinată de neconcordanța între ritmul de diviziune și progresiune tubo-uterină a blastocistului și stadiul de pregătire pentru nidație a endometrului, prin insuficiența secretorie a corpului progestativ ovarian, astfel încît blastocistul ajunge pînă în regiunea istmică și se implantează la acest nivel (22). Această ipoteză ar putea explica apariția de *placenta praevia* în 20% din cazuri la primiparele tinere, fără antecedente inflamatorii genitale, sau la femeile la care sarcina a survenit după tratamentul infertilității ori care au avut mai multe avorturi spontane în antecedente (boală abortivă).

Implantația joasă ar putea fi determinată însă și de tulburările transformării predeciduale a endometrului din regiunea corpului uterin, în perioada preimplantatorie, consecință a diminuării receptivității hormonale primară (malformații uterine, „metroze de receptivitate") sau secundară unor procese inflamatorii (endometrite cronice). Această ipoteză explică incidența crescută de *placentae praevia* în malformațiile uterine, la femeile cu chiuretaje numeroase în antecedente, la marile multipare (mai ales în cazul cînd intervalele intergenezice sînt reduse), după intervenții chirurgicale pe uter (miomectomii joase sau operații cezariene), precum și asocierea frecventă de *placenta praevia* cu creșterea aderenței placentei (5—10% din cazuri). În ultimul caz, datorită defectului de decidualizare și tulburărilor de vascularizație din placa bazală, precum și datorită grosimii reduse a segmentului inferior, vilozitățile trofoblastice ajung pînă la joncțiunea mioendometrială *(placenta accreta)*, în miometru *(placenta increta)* sau chiar pînă la seroasa peritoneală *(placenta percreta)*. Pe lîngă implantarea mai profundă, defectele de vascularizație din decidua determină creșterea suprafeței de dezvoltare a placentei către orificiul intern al canalului cervical, chiar cînd sediul primar al implantației este normal *(placenta praevia* secundară), astfel încît adeseori se formează cotiledoane suplimentare, sub forma unui lob succenturiat, sau persistă și proliferează vilozități coriale în regiunea în care în mod normal ele ar trebui să se atrofieze, determinînd apariția placentei *membranacea*. În această ipoteză, decidua capsulară și decidua adevărată din regiunea segmentului inferior nu intră doar în contact una cu cealaltă, ci fuzionează, contribuind efectiv la formarea placentei. Secundar tulburărilor placentației, la cazurile de *placenta praevia* se întîlnesc mai frecvent anomalii de inserție ale cordonului ombilical (inserție paracentrală, marginală sau velamentoasă) sau anomalii ale vaselor ombilicale (arteră ombilicală unică), care, prin afectarea circulației feto-placentare, contribuie la creșterea mortalității perinatale. Agresiunea hipoxică cronică foarte precoce, suferită de produsul de concepție, poate explica incidența de trei-patru ori mai mare a anomaliilor congenitale fetale, asociată acestei entități, comparativ cu sarcina normală; dintre anomaliile congenitale observate mai frecvent la acești feți se citează leziunile sistemului nervos central (anencefalia și *spina bifida)*, leziunile cardiace, malformațiile membrelor (19). Inserția placentei în segmentul inferior poate fi cauza unor prezentații distocice ale fătului, care, prin problemele pe care le pun la naștere, grevează de asemenea supraviețuirea fetală; astfel, la cazurile cu *placenta praevia* este crescută incidența prezentațiilor transversale (9% după unii autori) și a celor pelviene (16%) (30).

Debutul simptomatologiei clinice, gravitatea ei și prognosticul matern și fetal sînt dependente în *placenta praevia* de sediul inserției placentare în raport cu orificiul uterin. În funcție de acest parametru cazurile de *placenta praevia* se împart în patru categorii: *placenta praevia* centrală, în care inserția placentară acoperă complet orificiul uterin (30—50% din cazuri); *placenta praevia* parțial centrală, care acoperă numai parțial orificiul cervical cînd începe dilatația, este în special o varietate descrisă în travaliu; *placenta praevia* marginală, în care marginea placentei ajunge în apropierea orificiului cervical; *placenta praevia* laterală, inserată pe segmentul inferior, la distanță de orificiul cervical. Tipul anatomic de *placenta praevia* se modifică în cursul travaliului, datorită dilatației orificiului uterin, astfel încît o *placenta praevia* laterală la dilatație mică, poate deveni marginală sau parțial centrală la dilatație mare, sau o *placenta praevia* aparent centrală la dilatație mică, poate deveni parțial centrală la dilatație mare, după cum în procesul dilatației este antrenată sau nu (prin decolare) și placenta.

Simptomul cardinal al *placentei praevia* este hemoragia indoloră, a cărei apariție nu poate fi legată de traumatisme. Deși hemoragiile pot debuta încă de la sfîrșitul primului trimestru de sarcină sau din trimestrul al II-lea, incidența lor maximă (35—40%) se întîlnește după 28 de săptămîni de gestație, datorită ampliației segmentului inferior în această perioadă (62). Sursa hemoragiei este în cea mai mare parte maternă, dar nu este exclusă nici participarea sîngelui fetal prin ruperea unor trunchiuri vilozitare, așa cum o demonstrează prezența hematiilor fetale în sîngele pierdut prin col și anemia gravă a unora dintre nou-născuții din mame cu *placenta praevia.* Participarea sîngelui fetal la pierderile sanguine nu deține o pondere cantitativă semnificativă, dar exercită o acțiune nocivă asupra fătului, prin hipovolemia și anemia gravă pe care le determină (59). Hemoragiile în cursul sarcinii sînt mai frecvente în cazul placentelor inserate parțial în segmentul inferior și parțial în cel superior al uterului *(placenta praevia* secundară), din cauza ampliației segmentului inferior în ultimele săptămîni de gestație, comparativ cu placentele inserate exclusiv în segmentul inferior *(placenta praevia* primară), la care vilozitățile din dreptul orificiului cervical intern sînt fibrozate și cu vascularizație minimă. După debutul travaliului, datorită tracțiunilor determinate de contracțiile uterine pe membranele fetale, se produce decolarea parțială a marginii inferioare a placentei sau a zonei situate deasupra orificiului cervical. La nivelul vaselor materne din placa bazală denudată nu se poate efectua o hemostază eficientă, din cauza calibrului mare al acestor vase, precum şi din cauza decidualizării defectuoase şi a cantităţii reduse de miometru subiacent în segmentul inferior. Aceiaşi factori, la care se adaugă uneori aderenţa crescută a placentei cu defecte consecutive de clivaj între spongioasă şi compacta plăcii bazale, fac ca în cazurile de *placenta praevia* să fie prezente adeseori, în perioada de delivrenţă a placentei şi în *post partum*-ul imediat, hemoragii care nu pot fi stăpînite decît prin fire de hemostază pe endocol (3).

Friabilitatea crescută a segmentului inferior, secundară hipervascularizaţiei caracteristice a patului placentar, face ca în cazurile de *placenta praevia* să fie mai frecventă ruptura uterină. Factorul declanşator este reprezentat adeseori de terminarea intempestivă a naşterii pe cale vaginală, prin manevre obstetricale (aplicaţie de forceps, vidextracţie, extracţie pelviană etc.), eventual fără a avea toate condiţiile îndeplinite (dilataţie completă, membrane rupte recent etc.). Asocierea dintre *placenta praevia* şi prezentaţiile distocice (25% din cazuri) creşte riscul de ruptură uterină la rezolvarea lor pe cale vaginală (30, 59). Leziunile deciduale, eventual exacerbate de extracţia manuală a placentei şi/sau controlul manual al cavităţii uterine, prin eliberarea de factori tromboplastinici tisulari, agravează hemoragia, deoarece produc o coagulopatie de consum (a se vedea capitolul intitulat „Coagulopatiile").

Sindromul infecţios poate complica evoluţia clinică în *placenta praevia* prin infectarea cheagurilor de la polul inferior al oului sau prin amniotita secundară ruperii intempestive a membranelor, eventual pentru oprirea sîngerării la cazurile de *placenta praevia* laterală sau marginală, care nu sînt definitiv rezolvate în şase-opt ore (59). Riscul de infecţie este accentuat, la gravidele cu *placenta praevia*, de terenul anemic instalat consecutiv pierderilor mici şi repetate de sînge, datorită scăderii eficienţei mecanismelor de apărare nespecifică şi specifică faţă de agresiunea microbiană.

Gravitatea în *placenta praevia* este evidenţiată de morbiditatea şi de mortalitatea maternă şi perinatală crescute. Morbiditatea este determinată de sindromul anemic şi sindromul infecţios, este mai frecventă după rezolvările chirurgicale (operaţii cezariene) şi este reprezentată de anemii grave, tromboflebite, ileusuri, infecţii pulmonare, urinare etc. Mortalitatea maternă, deşi mult redusă prin dispensarizarea gravidelor cu risc crescut, prin tratamentul activ obstetrical (sau obstetrico-chirurgical) şi prin restabilirea volemică, continuă să afecteze 0,37—1,5% din cazuri şi se ridică la 2% din cazurile rezolvate chirurgical, din cauza frecvenţei mari a complicaţiilor postoperatorii (3, 59).

Mortalitatea perinatală este apreciată global între 15 şi 27%, fiind dependentă de numeroşi parametri, printre care cităm: prematuritatea (mortalitatea perinatală creşte înainte de 34 de săptămîni de gestaţie, cu atît mai mult cu cît vîrsta gestaţională este mai redusă), asocierea malformaţiilor fetale, prezentaţia fetală, intensitatea hipoxiei fetale cronice consecutivă hemoragiilor placentare şi anemiei materne, asocierea hemoragiei fetale cu anemie consecutivă, varietatea anatomică de *placentă praevia* (mortalitatea perinatală după naştere spontană este mai mare în *placenta praevia* centrală decît în cea laterală), durata de timp dintre momentul ruperii membranelor şi naştere, modalitatea de rezolvare a naşterii (spontană, forceps sau vidextracţie, versiune cu extracţie, cezariană) etc. (22, 59).

Sarcina cervicală poate fi considerată ca o varietate de *placenta praevia* primară, individualizată prin raritatea sa, precum şi prin gravitatea şi apariţia precoce a complicaţiilor, în special hemoragice. Sarcina cervicală este determinată de implantarea primitivă a blastocistului în canalul cervical, sub orificiul cervical intern şi, din acest punct de vedere trebuie deosebită, prin prognostic, de implantările cervicale secundare ale unor ouă avortate din corpul uterin (avort în doi timpi — Schröder). Incidenţa sarcinii cervicale este foarte redusă: Sheldon (citat de 3) a adunat din literatură 80 de cazuri comunicate pînă în 1963, iar raportat la totalul naşterilor, frecvenţa ei este variabilă, între 1/160 000—1/500 000, deoarece lipsesc criterii unanim admise de diferenţiere faţă de sarcinile cervico-istmice. Fiind extrem de rară, sarcina cervicală reprezintă o cauză minoră de afectare a reproducerii umane, redutabilă însă prin complicaţii.

Etiopatogenia sarcinilor cervicale nu este cunoscută, dar sînt implicaţi aceiaşi factori care determină neconcordanţa în timp dintre ritmul de diviziune şi progresiune uterină a blastocistului şi pregătirea progestativă a endometrului pentru nidaţie, secundară unor tulburări funcţionale ale corpului progestativ, patologiei congenitale sau dobîndite a endometrului şi/sau prezenţei ectopice de ţesut endometrial în canalul cervical. Colul uterin, prin decidualizarea redusă (chiar absentă, după unii autori), prin cantitatea redusă de ţesut muscular şi prin posibilităţile moderate de hipervascularizaţie, nu poate asigura condiţiile necesare unei implantaţii şi placentaţii normale. Din aceste motive, în sarcina cervicală implantaţia este mai profundă decît în sarcina normală, vilozităţile coriale pătrunzînd profund între elementele fibro-musculare ale colului, adesea extinzîndu-se pînă în peretele vaginal adiacent. Sîngerările uterine apar foarte precoce în sarcina cervicală, prin decolarea parţială a placentei, ca şi prin modificările colului puternic hipertrofiat (raport corp uterin/col uterin subunitar), mult înmuiat, întredeschis şi cu vascularizaţie accentuată, care nu poate însă asigura fluxul sanguin adecvat pentru dezvoltarea embrio-fetală; ca urmare, sarcina cervicală se opreşte în evoluţie cel mai adesea în primul trimestru, dispar simptomele subiective gravidice, iar scurgerile sanguinolente capătă un aspect negricios. Alteori, din cauza posibilităţilor reduse de distensie a colului uterin şi ca urmare a decolării parţiale a placentei, se produce avortul sau ruptura colului uterin, însoţite de hemoragie puternică, prin deschiderea vaselor mari din patul placentar. Hemostaza fiziologică la nivelul acestor vase este aproape întotdeauna imposibilă, din cauza dimensiunilor lor mari, a cantităţii reduse de ţesut muscular, a cărui retracţie constituie un „garou fiziologic“, şi a dilacerărilor tisulare întinse. Din aceste motive, aproape în totalitatea cazurilor singurul tratament eficient este histerectomia totală de hemostază (3). În sfîrşit, suprainfectarea ascendentă a produsului de concepţie din vagin prin orificiul cervical extern întredeschis, poate determina propagarea ulterioară rapidă a infecţiei de la această zonă hipervascularizată, cu edem intens şi cu elemente ale SRE fix relativ reduse; infecţia, la rîndul ei, poate fi factorul declanşator al hemoragiei masive. Aceste complicaţii explică de ce sarcina cervicală adevărată evoluează foarte rar pînă la începutul trimestrului al II-lea; cazurile comunicate în literatură, ajunse pînă la luna a V-a—a VI-a, sînt, foarte probabil, sarcini cu implantare cervico-istmică, deci cu *placenta praevia* primară.

Sarcina într-un corn uterin rudimentar este o entitate foarte rară, care implică o malformaţie uterină, cu existenţa unui corn uterin hipotrofic, care nu comunică cu colul. Implantaţia la acest nivel se face după migrarea externă a blastocistului din trompa controlaterală. Ea evoluează asemănător sarcinii angulare, datorită grosimii mai mari a ţesutului muscular înconjurător. Cornul uterin dilatat de produsul de concepţie într-o sarcină avansată poate fi mascat de hemoragie şi aderenţe, astfel încît entitatea poate fi confundată cu o sarcină abdominală (42). Ruptura apare cel mai frecvent în trimestrul al II-lea de gestaţie, deci mai tîrziu decît în sarcina tubară, şi determină hemoragie peritoneală mai gravă. Unii autori apreciază că 10% din sarcinile în corn rudimentar evoluează pînă la termen (34), dar naşterea nu se poate face niciodată pe cale naturală.

Sarcinile extrauterine includ cazurile la care implantaţia se face în afara uterului. Cele mai frecvente (98% din cazuri) sînt sarcinile tubare, dar s-au observat şi sarcini abdominale, ovariene sau forme mixte, tubo-ovariene sau tubo-abdominale.

Sarcina tubară are o incidenţă apreciată foarte variabil, între 0,25—1% din totalul sarcinilor, în funcţie de grupul etnic, antecedentele ginecologice şi obstetricale, omogenitatea lotului pe care s-a făcut studiul etc. Indiferent de lotul studiat, majoritatea autorilor subliniază creşterea incidenţei sarcinii tubare în ultimii 30 de ani, atribuită introducerii antibioticelor în tratamentul salpingitelor, ceea ce a făcut ca o parte dintre femeile care ar fi fost infertile în absenţa antibioticelor să devină subfertile. Frecvenţa sarcinilor tubare scade cu cît creşte paritatea şi creşte paralel cu vîrsta, aproximativ 25% din sarcinile tubare apărînd la primigeste, 10% după un avort, iar 5—10% după o altă sarcină tubară (30).

Implantarea tubară este determinată de asincronismul dintre rata de diviziune, creşterea şi activitatea trofoblastică a blastocistului şi viteza sa de progresiune tubară. Creşterea activităţii proteolitice şi invazive a trofoblastului este argumentată de implantarea profundă a vilozităţilor coriale la majoritatea cazurilor şi de cazurile în care s-a găsit degenerescenţă hidatiformă a ţesutului trofoblastic extras intraoperator din trompă. Diminuarea vitezei de progresiune tubară a blastocistului poate fi determinată de alterarea secreţiei, a activităţii ciliare şi/sau a peristalticii tubare, care, la rîndul lor, sînt condiţionate de echilibrul estro-progesteronic din faza secretorie a ciclului în care s-a produs fecundaţia. Intervenţia acestor tulburări explică frecvenţa crescută a sarcinii tubare în următoarele condiţii:

— anomaliile congenitale ale trompelor, descrise în cazuri particulare (diverticuli, *ostium*-uri accesorii, hipoplazie, defecte de ciliogeneză, prezenţa de ţesut endometrial cu posibilităţi de decidualizare);

— prezenţa alterărilor caracteristice salpingitelor cronice, cu aglutinarea franjurilor pavilionare şi a pliurilor mucoasei, diminuarea lumenului şi formarea de diverticuli, ceea ce explică frecvenţa de trei ori mai mare a sarcinilor tubare la femeile cu episoade inflamatorii pelviene — cel mai frecvent de etiologie gonococică—comparativ cu frecvenţa lor la populaţia feminină generală; în asemenea cazuri, chimioterapia efectuată, chiar dacă a împiedicat instalarea obstrucţiei tubare, nu a permis refacerea completă a ciclului celular endotubar;

— intervenţiile de plastie tubară pentru refacerea permeabilităţii lor, practicate în tratarea unor infertilităţi, sînt urmate în 12% din cazuri de sarcini tubare prin afectarea transportului oului (56);

— contrar unor concepţii mai vechi, dispozitivele contraceptive intrauterine (IUD) nu cresc riscul de sarcină tubară: se apreciază că IUD asigură o prevenire de 97—98% faţă de sarcinile endouterine, dar numai de 90% faţă de cele ectopice — în special tubare — ceea ce arată că o femeie purtătoare a unui IUD, care rămîne gravidă, are 1/20 şanse de avea o sarcină tubară (42).

Migrarea oului de la un ovar la trompa contralaterală, fie externă, prin cavitatea peritoneală, fie internă, prin uter de unde este împins retrograd în trompă la menstruaţia următoare, ar putea să permită dezvoltarea suficientă a blastocistului şi a proprietăţilor invazive ale trofoblastului, astfel încît, odată pătruns în trompă, să se implanteze la acest nivel. În sprijinul acestei ipoteze pledează observaţia că în sarcinile tubare embrionul este în cea mai mare parte a cazurilor mai „bătrîn“ decît ar fi de aşteptat, pe baza datei ultimei menstruaţii, ceea ce sugerează posibilitatea ca ovulaţia responsabilă de sarcină să se fi produs înainte de ultima menstruaţie normală. Menstruaţia ar avea în această situaţie rolul de a deplasa blastocistul în trompă (Iffy, citat de 22). Tot migraţia internă a blastocistului explică posibilitatea implantaţiei în bonturile tubare, după salpingectomie parţială pentru o sarcină tubară anterioară.

Localizarea implantării tubare, în ordinea descrescîndă a frecvenţelor date de majoritatea autorilor, poate fi: ampulară (47—55%), istmică (10—21%), pavilionară (7—9%), interstiţială (3—4%), iar uneori procesul se poate întinde pe două porţiuni alăturate ale trompei, fără posibilitatea localizării primitive a implantării (sarcini ampulo-pavilionare sau istmicointerstiţiale). Localizările ampulare şi/sau pavilionare sînt cele mai frecvente, deoarece regiunea ampulară — cea mai largă porţiune a trompei—poate asigura, pentru o durată variabilă de timp, irigaţia necesară creşterii blastocistului implantat. Implantarea se face columnar sau intercolumnar, blastocistul pătrunde foarte repede profund în peretele tubar şi apar semnele subiective ale sarcinii incipiente sub acţiunea HGC. Decidualizarea mucoasei tubare este prezentă în marea majoritate a cazurilor, adeseori şi în trompa controlaterală neafectată, fără a atinge însă intensitatea decidualizării endometriale din sarcina normală; de fapt, decidualizarea tubară a fost observată de unii autori şi în sarcinile endouterine. Trăsătura dominantă o constituie leziunile vasculare produse sub acţiunea trofoblastului, care însă, la implantaţia tubară nefiind contrabalansate de o decidualizare intensă şi un perete muscular puternic, cum se întîmplă la implantarea uterină normală, determină apariţia de hemoragii intramurale întinse. Aceste modificări fac ca în multe sarcini tubare aspectul histologic al sediului implantării să fie asemănător cu cel din *placenta accreta* sau *percreta* şi determină în majoritatea cazurilor moartea precoce a produsului de concepţie, prin diminuarea irigaţiei sub nivelul critic, urmată uneori de resorbţia embrionului. Unii autori au susţinut că în oprirea precoce a evoluţiei sarcinilor tubare pot fi implicate, alături de alterările vasculare, unele modificări ale reactivităţii imunologice umorale şi celulare materne faţă de alogrefa embrionară, asemănătoare celor care se instalează în rejetul transplantelor. În acest sens pledează apariţia mai precoce şi într-un titru mai mare a anticorpilor antiplacentari din clasa IgG în serul pacientelor cu sarcini tubare, comparativ cu cele cu sarcini endouterine, datorită contactului masiv al antigenilor de histocompatibilitate de origine paternă ai blastocistului cu celule imunocompetente materne, precum şi absenţa fixării complexelor imune marcate (anticorpi antiplacentari din clasa IgG, marcaţi cu izotiocianat de fluoresceină — antigeni placentari) în şi pe celulele trofoblastice şi mezenchimale din sarcinile tubare şi fixarea lor exclusiv în ţesutul decidual şi corionul mucoasei tubare (4).

Evoluţia sarcinii ampulare şi/sau pavilionare îmbracă una dintre următoarele forme: avortul tubar, ruptura tubară, continuarea sarcinii pînă în trimestrul al II-lea — al III-lea, sau chiar pînă la termen. Avortul tubar este evoluţia cea mai frecventă (53% din cazuri) a localizărilor ampulare şi/sau pavilionare şi constă în eliminarea totală sau parţială, prin orificiul abdominal al trompei, a oului şi a cheagurilor sanguine care îl înconjură sau care au rămas după resorbţia embrionului. Eliminarea se face prin contracţii tubare cu caracter expulziv, resimţite de pacientă sub formă de colici tubare, uneori chiar cu caracter sincopal. Simptomatologia clinică este dominată deci de durere, la care se adaugă, prin sîngerare din vasele de la sediul implantaţiei, semne de anemie acută posthemoragică şi de iritaţie peritoneală, în funcţie de mărimea sîngerării (pînă la inundaţie peritoneală), de localizarea hematocelului (peritubar, în fundul de sac Douglas sau în fundul de sac vezico-uterin) şi de eventuala suprainfectare a colecţiei sanguinolente. Metroragiile, prezente la 25—75% din cazuri, sînt determinate de involuţia endometrială, cu eliminarea consecutivă a ţesutului predecidual (sau decidual), datorită insuficienţei sau dispariţiei stimulului hormonal estro-progestativ.

Ruptura tubară este mai puţin frecventă (24% din cazuri) în sarcina ampulară şi/sau pavilionară, comparativ cu avortul tubar. Ea se produce cel mai adesea între 6—10 săptămîni de gestaţie şi este determinată de distensia mare a peretelui tubar, prin creşterea produsului de concepţie şi a anexelor sale şi acumularea de cheaguri sanguine, precum şi prin eroziunea trofoblastică a peretelui tubar. Factorul declanşator al rupturii poate fi foarte variat, acţionînd prin creşterea presiunii intraabdominale (efort de defecaţie, tuse, vărsătură etc.), fie prin creşterea fluxului sanguin în sfera pelviană (postprandial, act sexual etc.). Cel mai adesea ruptura se produce intraperitoneal, cu revărsat sanguin în cavitatea peritoneală, dar uneori ea poate avea sediul extraperitoneal, între foiţele ligamentului larg, situaţie care limitează amploarea hemoragiei; se citează însă şi cazuri în care hematomul din ligamentul larg era imens, atingînd la palpare nivelul ombilicului, deşi sarcina avea numai două luni, precum şi cazuri în care o sarcină tubară ruptă extraperitoneal a devenit intraperitoneală prin ruptura secundară a foiţelor ligamentului larg (22). Ruptura tubară este în majoritatea cazurilor un accident acut, fără manifestări dureroase foarte marcate, dar cu pierdere masivă de sînge, care determină colaps hemoragic şi semne clinice de hemoperitoneu. În cazurile rare de ruptură tubară lentă, cu sîngerare redusă, se poate forma un hematocel peritubular sau în fundul de sac Douglas, cu evoluţia citată anterior. Oul eliminat prin orificiul de ruptură în cavitatea peritoneală sau între foiţele ligamentului larg de obicei moare, dar s-au descris şi cazuri rare cînd placenta rămîne inserată parţial în trompă sau oul se grefează secundar pe peritoneu (sarcină abdominală secundară).

Sarcina istmică determină cel mai frecvent ruptură tubară precoce, în săptămîna a doua-a treia de la fecundaţie, uneori chiar înainte de data prevăzută pentru menstruaţia următoare, deoarece acest segment al trompei este mai puţin distensibil şi are un perete muscular mai puţin dezvoltat, deci există condiţii precare de evoluţie, atît sub aspect vascular, cît şi al spaţiului necesar. La aceste cazuri forma de manifestare clinică este aproape de regulă inundaţia peritoneală cu colaps hemoragic. Ruptura între foiţele ligamentului larg, observată uneori, face ca hemoragia să fie limitată, evoluţia să fie de tip subacut sau cronic, iar semnele clinice să fie caracterizate prin prezenţa unei tumori dureroase în ligamentul larg, anemie secundară şi dispariţia simptomelor subiective de sarcină, datorită morţii produsului de concepţie (48).

Implantarea blastocistului în regiunea interstiţială a trompei este rară şi evoluţia sa este în funcţie de dezvoltarea sacului ovular: dezvoltarea către trompă — varietatea utero-tubară — duce la întreruperea precoce a evoluţiei, asemănător cu tipul precedent (sarcina istmică), în timp ce dezvoltarea către uter — varietatea tubo-uterină — determină o evoluţie particulară, care defineşte *sarcina angulară*; în realitate, cazurile comunicate constituie o continuitate de forme intermediare între cele două extreme teoretice prezentate anterior.

În forma angulară, regiunea cornului uterin care conţine porţiunea interstiţială a trompei se hipertrofiază şi blastocistul, pe de-o parte, disecă fibrele musculare ale regiunii, iar, pe de altă parte, se extinde şi creşte în cavitatea uterină. De aceea, sarcina evoluează uneori pînă la patru-cinci luni, înainte de a se produce ruptura cornului uterin, decidua uterină nu regresează ca în celelalte forme de sarcină tubară şi, deci, nu apar sîngerări uterine şi nici atipii Arias-Stela la biopsia de endometru. Ruptura cornului uterin în aceste cazuri este cu atît mai periculoasă cu cît apare mai tîrziu, deoarece produce hemoragii intraperitoneale masive, din cauza hipertrofiei musculare a cornului respectiv şi a vascularizaţiei abundente a regiunii.

Sarcina ovariană este foarte rară (0,3—0,7% din totalul sarcinilor ectopice) şi, pentru diagnosticul ei corect, se consideră ca indispensabile următoarele criterii anatomice: integritatea trompei de partea afectată, sacul ovular situat în sau pe ovar, conectat cu uterul prin ligamentul ovarian, şi prezenţa ţesutului ovarian în peretele sacului ovular.

Sarcina ovariană primitivă, determinată de fecundarea ovulului în foliculul ovarian şi urmată de grefarea şi dezvoltarea ulterioară a oului la acest nivel, este contestată astăzi. Se admite numai sarcina ovariană secundară, în care grefarea blastocistului se poate face intrafolicular sau extrafolicular, pe suprafaţa ovarului, la nivelul unor zone de ţesut endometrial ectopic (endometrioză ovariană). Nidaţia ovariană se însoţeşte de metaplazia deciduiformă a stromei ovariene şi decidualizarea ţesuturilor înconjurătoare (trompe), care le conferă un aspect peteşial. Evoluţia este marcată de sindromul de hemoragie intraperitoneală, care apare în primele săptămîni de gestaţie, ca urmare a congestiei, hemoragiei şi necrozei fibrinoide din jurul membranelor ovulare şi din zona de implantaţie. Moartea produsului de concepţie poate să preceadă accidentul hemoragic revelator şi atunci, datorită resorbţiei, se găsesc în stroma ovariană numai cheaguri, ţesut trofoblastic şi zone de metaplazie deciduiformă (3).

Sarcina abdominală, determinată de grefarea oului în cavitatea abdominală, are o incidenţă apreciată variabil în literatură, între 0,5 şi 0,7% din totalul sarcinilor ectopice (3). Sarcinile abdominale sînt cel mai adeseori *secundare* unei sarcini tubare rupte sau avortate prin *ostium*-ul abdominal, deşi se citează şi cazuri în care sediul primar al implantării a fost endouterin şi sarcina a devenit abdominală secundar, printr-o ruptură a uterului cicatriceal. Adeseori, placenta păstrează conexiuni tubare sau uterine, în aceste cazuri rezultînd sarcini tubo-abdominale sau utero-abdominale.

În cazul eliminării unui ou viu în peritoneu, ruperea membranelor ovulare duce la moartea sa într-un interval de timp variabil, urmată de suprainfectarea, mumificarea şi/sau calcificarea fătului (litopedion) sau degenerescenţa sa adipoasă (adipocer). Dacă însă membranele oului rămîn intacte este posibilă progresiunea sarcinii pînă într-un stadiu avansat sau chiar pînă la termen; în aceste situaţii sacul embrionar fetal în creştere contractează aderenţe puternic vascularizate cu structurile învecinate, pe care le dislocă (peritoneu parietal, anse intestinale, epiploon, vezică, sigmoid, rect etc.). Aderenţele intestinale favorizează adesea suprainfectarea produsului de concepţie cu germeni piogeni din lumenul intestinal, ceea ce are ca rezultat producerea unei septicemii sau a unor abcese care fistulizează în intestin sau vezică.

Prezenţa simptomelor subiective de sarcină, durerea, tulburările organelor pelviene implicate în procesul aderenţial, creşterea de volum a abdomenului, prin destinderea sa de către o masă neregulată, în care se percep mişcări fetale dureroase şi auscultator bătăi ale cordului fetal, asociate palpării la tactul vaginal a uterului, care rămîne de dimensiuni normale sau numai uşor crescute, sînt elementele care duc la diagnostic, a cărui confirmare trebuie făcută radiologic (radiografie abdominală pe gol şi histerosalpingografie).

În preajma termenului apar contracţii uterine şi eliminarea din uter de ţesut decidual, uneori sub formă de mulaj al cavităţii uterine. Prezenţa aderenţelor puternic vascularizate cu organele învecinate şi/sau peritoneul parietal impune un interval de timp între moartea fătului sau extracţia unui făt viu şi intervenţia operatorie de îndepărtare a sacului ovular şi a placentei, interval necesar pentru fibrozarea vaselor care au asigurat nutriţia produsului de concepţie grefat secundar în abdomen.

Mortalitatea perinatală în sarcinile abdominale ajunse pînă la vîrsta viabilităţii fetale este foarte mare, fiind apreciată variabil între 75,6—95%, cu o incidenţă a malformaţiilor fetale de aproximativ 50%.

Sarcinile abdominale *primare* sînt atît de rare, încît unii autori le neagă existenţa (3). În aceste cazuri, implantaţia are loc în cavitatea peritoneală, uneori la distanţă mare de sfera genitală (cec, splină etc.). Etiopatogenia entităţii nu poate fi precizată, dar nu este exclus ca focarele de endometrioză peritoneală să constituie sediul acestor implantaţii ectopice. Studdiford în 1942 a stabilit criteriile anatomice pe baza cărora se poate pune diagnosticul de sarcină abdominală primară: trompe şi ovare normale, fără leziuni recente, absenţa unor legături vasculare utero-placentare şi prezenţa sarcinii legată exclusiv de suprafaţa peritoneală, fără vreo posibilitate de implantare secundară uneia primare în trompă (eventual pe fimbria ovarică a pavilionului) (30).

Sarcina compusă înseamnă suprapunerea unei sarcini extrauterine peste o sarcină endouterină preexistentă sau invers, sarcina preexistentă fiind cel mai des un litopedion reţinut. Ea este o entitate foarte rară şi simptomele sînt dominate de cele ale sarcinii în evoluţie, în timp ce sarcina preexistentă este deseori descoperită numai intraoperator. Sarcina compusă este posibilă deci după o sarcină endo- sau extrauterină oprită în evoluţie şi reţinută, urmată de reluarea activităţii ciclice ovariene ovulatorii, care să permită o nouă fecundaţie şi nidaţie intra- sau extrauterină.

Sarcina combinată înseamnă apariţia simultană a unei sarcini endouterine şi a uneia extrauterine, deci presupune în mod obligatoriu poliovulaţie, urmată de polifecundaţie (a se vedea „Sarcina multiplă"). Incidenţa ei este de asemenea foarte redusă, apărînd una la mai multe mii de sarcini (48). Sediul sarcinii extrauterine este cel mai frecvent tubar, dar în cazuri rare ea poate fi abdominală (secundar). Simptomatologia este dominată, la începutul sarcinii, de aceea a sarcinii endouterine care o maschează pe cea extrauterină, la examenul genital găsindu-se un uter mărit de volum, corespunzător vîrstei gestaţionale, pentru ca ulterior apariţia semnelor şi simptomelor de iritaţie peritoneală să oblige la efectuarea unei laparotomii, cu care ocazie se pune diagnosticul (48).

Fiziopatologia placentaţiei

Placenta reprezintă organul efector principal al schimburilor materno-fetale de gaze respiratorii şi substanţe solvate în plasmă şi al protecţiei alogrefei embrio-fetale sub raport imunologic, precum şi împotriva agresiunilor biologice (virusuri, bacterii, protozoare) şi chimice (toxine bacteriene, medicamente). Ea constituie de asemenea un organ de comandă şi reglator, atît pentru iniţierea şi menţinerea adaptărilor morfo-fiziologice materne la starea de gestaţie (prin funcţia endocrină), cît şi pentru creşterea şi dezvoltarea *in utero* a produsului de concepţie (prin funcţia endocrină şi prin cea de organ de schimb şi protecţie). Îndeplinirea în condiţii optime a acestor funcţii fiziologice pe tot parcursul sarcinii, este posibilă datorită unei relative autonomii a placentei, între limite destul de largi de variaţie a parametrilor homeostazici materni şi/sau fetali, prin rezervele morfo-funcţionale şi multiplele mecanisme adaptative locale. Autonomia funcţională este evidentă, atît pentru reglarea fluxurilor sanguine utero-placentar şi feto-placentar, cît şi pentru secreţiile placentare de hormoni proteici şi/sau sterolici.

Disfuncţiile placentare pot fi primare, datorate unui defect de dezvoltare a organului, eventual ca urmare a unor alterări ale implantaţiei, sau pot fi secundare unor afecţiuni materne, care alterează direct sau indirect (prin diminuarea fluxului uteroplacentar) schimburile placentare materno-fetale. Dintre disfuncţiile primare ale placentei vor fi prezentate, în continuare tulburările de dezvoltare, tumorile placentare şi bolile trofoblastice. Disfuncţiile placentare pot fi secundare bolilor materne specifice sarcinii sau nespecifice, dar apărute în cursul stării de gestaţie; acest grup este discutat în cadrul capitolelor de fiziopatologie a diferitelor funcţii la gravide (respiraţie, hemodinamică, metabolisme, excreţie etc.), iar în prezentul capitol sînt menţionate numai mecanismele generale ale insuficienţei placentare.

Tulburările de dezvoltare a placentei sînt numeroase şi au răsunet diferit asupra produsului de concepţie, unele determinînd avort, naştere prematură şi/sau mortalitate perinatală crescută, prin hipotrofie sau suferinţă fetală acută, în timp ce altele afectează fătul foarte puţin sau deloc.

Placentele extracoriale sînt caracterizate prin dimensiunea mai redusă a plăcii coriale, comparativ cu placa bazală, astfel încît vilozităţile se extind pe membranele fetale, dincolo de placa corială, sub formă de corion membranos. Varietatea poartă numele de placentă *circumvalată*, în cazul cînd la nivelul circumferinţei plăcii coriale există o plică a membranelor (amnios şi corion), cu deciduă degenerată şi fibrină între ele, şi placentă *circummarginată* (marginată), cînd corionul şi amniosul sînt ridicate la margine de deciduă şi fibrină, fără plicaturarea membranelor; între aceste extreme există numeroase forme intermediare, precum şi forme de tranziție către placenta normală. Incidența acestor anomalii este apreciată foarte diferit, între 2,5—30% din totalul placentelor, în funcție de atenția cu care se examinează produsul și de includerea formelor incomplete și a celor care fac tranziția către placenta normală (30, 32). Patogenia nu este clară, dar se admite că placentele extracoriale sînt generate de o implantație mai profundă a blastocistului în deciduă (60). Placentelor extracoriale li s-au atribuit ca efecte producerea de hemoragii tardive în cursul sarcinii și o mortalitate perinatală crescută; în realitate, se pare că ele nu determină aceste efecte decît dacă sînt jos inserate (asociate cu *placenta praevia)*, asocierea fiind de peste două ori mai frecventă decît în cazul placentelor normale.

Placenta membranacee este caracterizată prin extinderea vilozităților coriale pe întreaga suprafață maternă a membranelor fetale, datorită lipsei de regresiune a vilozităților în zona care se transformă de obicei în corion *laeve*. În patogenia ei trebuie incriminate tulburările de decidualizare, secundar cărora nu se poate asigura un flux sanguin adecvat la sediul implantației, pentru dezvoltarea placentei pe o arie limitată. Fiind în mod necesar și placenta *praevia* și *accreta*, această entitate rară determină hemoragii în timpul sarcinii, al nașterii sau în perioada de decolare, precum și hipotrofie fetală prin afectarea nutriției produsului de concepție.

Placenta bipartita este caracterizată prin prezența a doi lobi placentari, de dimensiuni aproximativ egale, legați între ei prin vase placentare. În cazul cînd lobii sînt complet separați între ei, iar vasele placentare distincte pînă la unirea în cordon, care se face velamentos, varietatea poartă numele de *placenta duplex*. Incidența acestor anomalii este de aproximativ 4% din totalul nașterilor, iar apariția mai frecventă la marile multipare, la gravide în vîrstă și la sarcini survenite după tratamentul unor infertilități indică drept cauză probabilă existența unor defecte de decidualizare a endometrului la, sau în apropierea sediului implantării (32). Rareori placenta are peste doi lobi complet separați și de dimensiuni aproximativ egale: placenta triplex (trei lobi), placenta cvadruplex (patru lobi) etc. Prin decolare parțială a unuia dintre lobii placentari în cursul sarcinii pot să apară hemoragii, în special în primul trimestru, de obicei fără afectarea dezvoltării embrio-fetale.

Placenta succenturiata este caracterizată prin prezența pe membranele fetale, la distanță variabilă de masa placentară principală, a unor lobi placentari accesorii mici, uniți cu masa principală prin punți de țesut sau numai prin vase placentare situate pe membranele fetale. Incidența acestei anomalii, care este apreciată la 8% din totalul nașterilor, determină complicații, fie la naștere, prin ruptura vaselor care-i unesc, cu hemoragie fetală consecutivă, fie după expulzia placentei, prin retenția *in utero* a unui lob placentar accesoriu, cu hemoragie sau cu risc de suprainfectare în lăuzie a acestui „polip placentar", în cazul cînd era infarctizat la naștere și retenția sau nu s-a evidențiat prin hemoragie.

Tumorile placentare includ angioamele, tumorile metastatice și chisturile placentare, precum și bolile trofoblastice; acestea din urmă vor fi prezentate separat, datorită importanței lor deosebite sub aspect biologic, patogenic și clinic.

Angioamele (hemangioamele) placentare sînt tumori benigne ale sistemului vascular feto-placentar, de dimensiuni foarte variabile și cu incidență apreciată aproximativ la 1% din placente (32). Cele de dimensiuni reduse nu au repercusiuni asupra creşterii şi dezvoltării produsului de concepţie, în timp ce cele cu diametru peste 5 cm pot determina hemoragii *ante partum* sau se pot asocia cu hidramnios şi hipotrofie fetală. Acestea sînt consecutive hipoxemiei cronice care însoţeşte insuficienţa cardiacă hipercinetică a fătului, datorită creşterii debitului cardiac prin mecanisme asemănătoare celor din şunturile arteriovenoase periferice (32, 48).

Chisturile plancetare derivate din membrana corionică sînt situate pe faţa fetală sau în profunzimea organului, au conţinut seros sau sanguinolent şi diametre care rareori depăşesc 1 cm. Prin dimensiunile lor reduse, în marea majoritate a cazurilor, ele nu afectează fiziologia placentară.

Tumorile metastatice ale placentei sînt foarte rare; Freedman şi MacMahon (citaţi de 30) au strîns 17 cazuri comunicate în literatură pînă în 1960. Cele mai multe (o treime din cazuri) sînt metastaze ale unor melanoame maligne, dar pot da metastaze placentare şi alte neoplasme cu cale de diseminare hematogenă.

Bolile trofoblastice includ toate aspectele de patologie trofoblastică primitivă degenerativă şi potenţial malignă, adică mola hidatiformă, mola distructivă (corioadenomul *destruens*) şi coriocarcinomul. Trecerea prin cele trei faze nu este obligatorie şi de aceea vor fi discutate separat.

Mola hidatiformă este caracterizată prin degenerescenţa chistică a vilozităţilor coriale, absenţa vaselor sanguine vilozitare şi proliferarea în grad variabil a trofoblastului. În majoritatea cazurilor lipseşte embrionul (molă neembrionată), dar în cazuri rare de mole parţiale embrionul poate fi prezent (molă embrionată), mai frecvent în cazul sarcinilor gemelare. Incidenţa sarcinii molare este apreciată între 1/200 de naşteri şi 1/2 500 de naşteri, în funcţie de teritoriu (mai frecventă în sud-estul Asiei, India, Mexic şi vestul Africii), rasă, starea socio-economică a eşantionului de populaţie studiat (mai frecventă la loturile cu status socio-economic redus), vîrsta gravidei (apare mai frecvent la extremele vîrstei reproductive şi anume sub 20 de ani şi peste 39 de ani), numărul sarcinilor anterioare (22,3—31,6% din cazurile de molă sînt la primipare) etc. (32).

Nu se cunoaşte patogenia sarcinii molare, dar au fost propuse două ipoteze. Moartea iniţială a embrionului şi abolirea consecutivă a circulaţiei fetale sînt argumentate de faptul că lichidul din veziculele molare are, comparativ cu serul matern, un conţinut scăzut în sodiu (113 mEq/l), proteine (1 g/100 ml) şi un conţinut crescut în potasiu, fosfor anorganic, fosfataze alcaline şi acide (48). Acumularea lichidiană nu poate deci să se producă prin osmoză, deoarece lichidul din vezicule este hipoton, ci probabil prin secreţia continuă a trofoblastului în prezenţa unei reţele vasculare alantoidiene deficitare. Descoperirea că în 30—50% dintre cazurile cu ouă patologice nu apare degenerescenţă molară arată că moartea fătului nu determină obligatoriu acumularea de lichid în vilozităţile coriale. Cealaltă ipoteză presupune că tulburarea iniţială este la nivelul trofoblastului, ale cărui proprietăţi absorbtive cresc foarte mult (32).

Studii de citogenetică arată că majoritatea molelor sînt cromatinpozitive (80%), statistic raportul sexelor fiind foarte scăzut, ceea ce demonstrează că majoritatea acestor ouă au fost de sex feminin; descoperirea este neconcordantă cu ipoteza afectării primare a embrionului, deoarece în acest caz ar fi trebuit să predomine uşor cazurile cromatinnegative.

Dintre cazurile de molă hidatiformă care evoluează spre malignizare, cele mai frecvente au un cariotip aneuploid:

trisomie 47XXX, triploidie 69XXY sau 69XXX sau chiar tetraploidie. Predominanța sexului genetic feminin în cariotipul cazurilor de molă este explicată de unii autori (7) prin dubla fecundație a ovulului și a celui de al doilea globul polar, care determină formarea unei linii celulare complet separate, care se asociază produsului de concepție. Deci, conform acestei ipoteze orice molă ar fi inițial embrionată, pentru ca ulterior, prin „parazitismul“ trofoblastului patologic, cu proprietăți absorbtive exacerbate și lipsit de suportul vascular alantoidian adecvat, să dispară embrionul. În sprijinul defectului în procesul fecundației vin observațiile că mola este mai frecventă la sarcinile care apar la extremele vîrstei reproductive, mai ales la prima sarcină, în cazul sarcinilor multiple, după tratament hormonal anterior (pentru infecunditate sau contracepție), situații care modifică condițiile hormonale ale ovulației și fecundației.

Prin proliferarea intensă și hiperfuncția trofoblastului, sarcina molară pune probleme importante de hormonologie (a se vedea capitolul intitulat „Fiziopatologia gonadotropinei corionice“) și de toleranță imunologică (a se vedea capitolul intitulat „Relații imunologice materno-fetale“). Trofoblastul secretă cantități imense de HCG, care determină formarea în ovare a unor chisturi luteale, care regresează la cîteva săptămîni după eliminarea sarcinii molare, concomitent cu cantități reduse de estriol, datorită absenței CSR și a ficatului fetal, cu activitatea lor 16α-hidroxilazică. Proliferarea trofoblastică implică și modificări ale reactivității imunologice materne la alogrefa embrionară, prin accentuarea dezechilibrului fiziologic dintre rejet și facilitare care există în sarcina normală.

Simptomatologia generală și locală (genitală) a sarcinii molare este determinată direct, de prezența veziculelor molare în uter, sau indirect, de hiperproducția de hormoni proteici placentari (HCG, HPL și HCT) de către sincițiotrofoblastul molar. Sîngerările vaginale apar precoce, constituind de obicei primul simptom și sînt determinate de absența plăcii coriale cu trunchiuri vilozitare dispuse funcțional, care în mod normal dirijează sîngele matern din spațiul intervilozitar către orificiile venoase din placa bazală; sîngele matern se acumulează în spațiul intervilos și/sau este pierdut prin col, ceea ce explică caracterul intermitent și redus sau profuz al sîngerărilor, uneori asociat cu eliminarea unor vezicule molare, precum și variațiile mari de volum ale uterului, care, în general, depășește vîrsta cronologică a sarcinii. Înmuierea caracteristică a uterului este consecința hiperproducției de progesteron în chisturile luteinice ovariene sub stimulul HCG.

Semnele generale de sarcină sînt accentuate, luînd uneori aspect de sarcină „toxică“. Încă din primul trimestru se asociază semne și simptome de gestoză (hipertensiune, proteinurie, edeme), care pot uneori merge pînă la criza de eclampsie, precum și semne și simptome de hipertiroidie (tahicardie, pierdere ponderală, hipertensiune sistolică, creșterea PBI etc.) (3, 48). Transportul în circulația sistemică a veziculelor molare poate determina simptome de embolie pulmonară (dispnee, tuse hemoptoică etc.), uneori urmate de exitus.

Evoluția sarcinii molare se face întotdeauna către avort molar, care survine cel mai frecvent înainte de 20 de săptămîni de gestație și este caracterizat prin sîngerare abundentă, care poate determina colaps hemoragic, cu eliminare parțială și repetată de mase veziculare. Evacuarea conținutului cavității uterine prin chiuretaj prezintă risc crescut de perforație, din cauza inbibiției hidrice a uterului, iar hemostaza după evacuare se face dificil, din cauza alterărilor locale de la nivelul patului placentar. În mod obişnuit după evacuarea unei sarcini molare involuţia uterină se face mai lent (aproximativ două săptămîni), cu metroragii, chisturile luteinice ovariene dispar în două-trei săptămîni, prin înlăturarea sursei de HCG cu rol luteotrofic, iar simptomele şi semnele de gestoză şi/sau hipertiroidie se amendează în primele 24—72 de ore.

În 15—25%din cazuri, sarcina molară evoluează către coriocarcinom, a cărui apariţie nu poate fi indicată de examenul histologic, histoenzimatic sau histogenetic al ţesutului molar eliminat, ci doar prin urmărirea eliminărilor urinare de HCG, care nu revin la normal după şase săptămîni sau care, după o scădere tranzitorie, reîncep să crească (vezi mai departe).

Corioadenomul destruens (mola invazivă) este o formă clinică de molă hidatiformă, caracterizată printr-o invazivitate deosebită a ţesutului molar, care pătrunde profund în miometru, determinînd distrugerea şi necroza acestuia, cu perforaţie şi hemoragie în ligamentul larg sau hemoragie intraperitoneală. Diagnosticul diferenţial cu mola hidatiformă neinvazivă nu este posibil pe criterii histologice, ci numai pe baza localizării şi a evoluţiei, care conferă „malignitate" acestei entităţi; de aceea şi incidenţa afecţiunii în cadrul bolilor trofoblastice este greu de apreciat. Mortalitatea poate fi determinată de hemoragia intraperitoneală sau de starea septică postoperatorie (histerectomie de hemostază), şi numai foarte rar de metastazele pulmonare de ţesut molar, cu sindrom embolic consecutiv (32).

Coriocarcinomul este o tumoare foarte malignă, care implică ambele structuri ale trofoblastului şi care, deşi apare cel mai frecvent (50—70% din cazurile de coriocarcinom) ca urmare a unei sarcini molare, poate să apară şi în afara stării de gestaţie, la nulipare sau chiar la bărbaţi. Incidenţa sa este apreciată variabil între 1/15 000 şi 1/40 000 de naşteri, factorii de risc crescut fiind identici cu cei din sarcina molară (3, 32).

Intervalul de timp dintre sarcina molară — uneori tubară — şi diagnosticul coriocarcinomului variază de la cîteva săptămîni pînă la mulţi ani (11 ani), ceea ce ar arăta, după unii autori, că în aceste ultime cazuri ţesutul trofoblastic malign rămîne latent o perioadă variabilă de timp, pentru ca, sub influenţa unor factori nepreciza ţi (eventual un avort nedepistat sau o nouă sarcină), să-şi înceapă evoluţia rapid mortală; acelaşi mecanism ar explica şi cazurile de deces prin metastaze de coriocarcinom, la care necropsic nu se găseşte tumoarea uterină. Alţi autori incriminează în patogeneza coriocarcinoamelor din timpul unei sarcini aparent normale pînă la un anumit moment, fie degenerarea malignă a ţesutului trofoblastic al unuia din gemenii unei sarcini gemelare dizigotice, fie apariţia, la un moment dat, a unei mutaţii maligne într-o zonă a unei placente în rest normale (48).

Leziunea se prezintă cu aspect nodular, fiind formată din numeroase cheaguri şi fibrină, care îmbracă ţesutul trofoblastic nestructurat în vilozităţi şi în care predomină citotrofoblastul cu numeroase mitoze, în timp ce sinciţiotrofoblastul este adesea redus la un strat puternic vacuolizat; între cele două tipuri celulare apar uneori celule intermediare anaplazice. Evoluţia în grosimea miometrului poate uneori să respecte endometrul — situaţie în care chiuretajul biopsic este negativ — şi să meargă extern pînă la perforaţie uterină cu hemoragie intraperitoneală consecutivă. Metastazarea are loc foarte rapid, din aproape în aproape sau pe cale venoasă la organele vecine (uter, vagin, peritoneu, parametre, vezică, ovar etc.), dar şi la distanţă (plămîn, ficat, creier, rinichi, splină, pancreas etc.), determinînd un polimorfism simptomatic foarte marcat, în funcţie de sediul metastazelor. Simptomatologia, malignitatea extremă şi metastazarea rapidă sînt explicate prin caracterele hormonale şi imunologice ale tumorii. Citotrofoblastul (?) tumorii primare şi al metastazelor secretă cantităţi imense de HCG (a se vedea subcapitolul intitulat „Fiziopatologia hormonilor proteici placentari“), determinînd formarea unor chisturi luteinice ovariene, cu hiperproducţie de progesteron şi sîngerări uterine consecutive, concomitent hiperstimulării CSR, cu creşterea excreţiei de 17-CS. Imunologic, răspunsul gazdei la prezenţa tumorii este modificat prin diminuarea mecanismelor de rejet şi accentuarea celor de facilitare, asemănător cu modificările care apar într-o sarcină normală (a se vedea capitolul intitulat „Relaţiile imunologice materno-fetale“). Prezenţa mecanismelor imune în coriocarcinom este indicată de regresiunea spontană observată în unele cazuri, de eficienţa tratamentului cu substanţe citostatice — mult mai mare în coriocarcinomul gestaţional, comparativ cu coriocarcinomul testicular la bărbat —, de prezenţa în jurul tumorii a limfocitelor şi plasmocitelor materne, asemănător cu cele care se grupează în jurul unei alogrefe pe cale de a fi rejectată, de rezultatele terapeutice promiţătoare obţinute cu ser de iepure antilichid seminal de la soţ (49) etc.

În concluzie, coriocarcinomul apare mai rar în asociere cu mola benignă şi mai frecvent asociat cu mola invazivă. În două treimi din cazuri, coriocarcinomul apare în cursul unei sarcini normale, precoce sau tîrziu, ori după o sarcină ectopică. Trăsăturile clinice sînt variabile, ceea ce întîrzie diagnosticul şi deci rata vindecărilor. Tratamentul actual chimioterapic (metotrexat sau actinomicină D), monitorizat în funcţie de toxicitatea hepatică în special, şi administrat sistemic sau intraarterial, asociat eventual cu radioterapie, duce la vindecări în 90% din cazurile cu metastaze. Histerectomia se face strict individualizat în cazurile în care metastazele uterine nu cedează la tratament sau hemoragiile pun în pericol viaţa bolnavei (histerectomie de hemostază) (3, 48).

Disfuncţiile placentare secundare pot apărea ca o consecinţă a tulburărilor de dezvoltare a placentei, aşa cum s-a arătat anterior, ca urmare a tulburărilor acute sau cronice ale hemoreologiei spaţiului intervilozitar (depuneri perivilozitare sau subcoriale de fibrină, infarcte placentare mari sau multiple, calcificări septale sau în placa bazală, tromboze intervilozitare etc.), eventual secundare unor tulburări sistemice materne şi/sau consecutiv alterării circulaţiei fetale în vilozităţile terminale (endarterită şi tromboze arteriale, edem, diabet matern, gestoze, sarcini prelungite etc.).

Alterările cronice ale funcţiilor placentare determină *hipotrofia fetală* şi vor fi detaliate în capitolul „Schimburile nutritive materno-fetale“. Diagnosticul ei implică aprecierea concordanţei dintre vîrsta cronologică a sarcinii (faţă de data ultimei menstruaţii) şi gradul de maturitate a produsului de concepţie.

În timpul sarcinii, gradul de maturitate fetală se apreciază prin:

— ritmul creşterii ponderale a gravidei;

— ritmul creşterii volumului uterin: înălţimea fundului uterin faţă de simfiza pubiană;

— creşterea diametrului biparietal al fătului, măsurat prin ultrasunete;

— determinarea radiologică a creşterii fetale prin repere diferite (nuclei de osificare, lungimea diafizei femurale etc.);

— determinarea creatininei în lichidul amniotic, pentru aprecierea funcţiei renale fetale;

— determinarea raportului lecitină/sfingomielină în lichidul amniotic, pentru aprecierea maturităţii plămînului fetal, respectiv, a capacităţii secretorii de surfactant a pneumocitelor B;

— estimarea funcţiilor endocrine ale placentei (dozarea HPL în serul matern) şi ale complexului materno-feto-placentar (dozarea eliminărilor urinare de estrogeni);

— estimarea fluxului sanguin utero-placentar prin fluxmetrie electromagnetică sau radioizotopic.

După naştere, gradul de maturitate fetală se apreciază prin:

— corelarea greutăţii fetale cu vîrsta cronologică a gestaţiei;

— precizarea criteriilor morfologice şi neurologice de maturitate.

Alterările acute ale funcţiilor placentare se repercutează în special asupra schimburilor materno-fetale de gaze respiratorii şi determină *suferinţă fetală acută*, care poate merge pînă la moartea intrauterină a fătului, *ante partum* sau mai ales *intra partum* (a se vedea subcapitolul intitulat „Fiziopatologia schimburilor gazoase materno-fetale").

Diagnosticul suferinţei fetale acute se face monitorizînd travaliul şi expulzia prin:

— urmărirea contracţiilor uterine şi a efectelor acestora asupra presiunii intrauterine şi a frecvenţei şi ritmului cordului fetal;

— urmărirea parametrilor echilibrului acido-bazic prin micrometoda Astrup efectuată în probe de sînge recoltate din scalpul fetal.

Suferinţa fetală acută *intra partum* trebuie căutată permanent, diagnosticată precoce şi tratată eficient şi rapid la toate gravidele. Un accent deosebit trebuie pus pe monotorizarea pentru depistarea semnelor de suferinţă fetală, atît *ante partum*, cît mai ales *intra partum*, la gravidele cu risc crescut pentru produsul de concepţie (13, 37). Situaţiile în care există risc crescut pentru produsul de concepţie vor fi detaliate în capitolele de fiziopatologie a stării de gestaţie şi a naşterii.

Bibliografie selectivă

1. ALESSANDRESCU DAN, TEODORU G. C., MAIOR ELISABETA, POP A., OPRIŞAN ALICE, STAVARACHE MARIA — În vol.: „Asistenţa mamei şi copilului" (sub red. Prişcu R., Alessandrescu Dan), Ed. medicală, Bucureşti, 1974, p. 78—101.

2. ALESSANDRESCU DAN, TEODORU G. C., CONSTANTINESCU A., BADEA LUCIA, BEDIVAN MARIA, TĂNASE EUGENIA — În vol.: „Asistenţa mamei şi copilului" (sub red. Prişcu R., Alessandrescu Dan), Ed. medicală, Bucureşti, 1974, p. 112—135.

3. ALESSANDRESCU DAN şi colab. — Biologia reproducerii umane, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

4. ALESSANDRESCU DAN, CIOBOTARU CARMEN, CONSTANTINESCU GH., TEODORESCU-EXARCU I., ROTARU M. — Comunicare la Masa rotundă „Cercetări de ontogeneză funcţională", organizată de Academia R.S.R., Centrul de cercetări biologice Cluj-Napoca, 1.X.1976.

5. AUSTIN C. R. — *Nature (Lond.)*, 1952, *170*, 326.

6. AZAB I., OKAMURA H., BEER A. —. *Obstet. and Gynec.*, 1972, *40*, 2, 186—193.

7. BAGGISH M. S., WOODRUFF I. D., TOW S. H., JONES H. W. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1968, *102*, 362—370.

8. BAKER T. G., WAI SUM O. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1976, *3*, 1, 3—26.

9. BAVISTER B. D. — *J. Reprod. Fertil.*, 1969, *18*, 544.

10. BEDFORD I. M. — *J. Reprod. Fertil.*, 1967, suppl. 2, 35—48.

11. BEDFORD I. M. — În vol.: „Mammalian reproduction" (sub red. Gibian H., Plotz E. I.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1970, p. 124—182.

12. BEDFORD M. I. — *Biol. Reprod.*, 1970, suppl. 2, 128—158.

13. BONICA I. J. — Principles and practice of obstetric analgesia and anesthesia, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1967, p. 119—139.

14. BOUÉ I. G. — În vol.: „Progrès en obstétrique“ (sub red. Varangot I.), Ed. Flammarion, Paris, 1970, p. 337—353.

15. BOVING B. G. — În vol.: „First Conference on fetal homeostasis“ (sub red. Wynn R. M.), Academic Press, New York, 1965, p. 138.

16. BRINKMAN C. R. III, MOFID M., ASSALI N. S. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, *118*, *1*, 77—90.

17. BRINSTER R. L. — În vol.: „Mammalian reproduction“ (sub. red. Gibian H., Plotz E. J.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1970, p. 229—263.

18. BROSENS I., ROBERTSON W. B., DIXON H. G. — *J. Path. Bact.*, 1967, *93*, 2, 569—579.

19. BROWNE McLURE J. C., DIXON G. — Browne's antenatal care, ed. a X-a, Ed. J. şi A. Churchill, London, 1970.

20. BUCHSBAUM H. I. — În vol.: „Surgical disease in pregnancy“ (sub red. Barber H. R. K., Graber E. A.), W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 184—202.

21. BUXTON C. L., SOUTHAM A. L.— Human infertility, Ed. Hoeber-Harper, New York, 1958.

22. CHASSAR MOIR I., MYERSCOUGH P. R. — Munro Kerr's operative obstetrics, Ed. Baillière, Tindall and Cassell, London, 1971.

23. CINADER B., WECK de A. — Immunological response of the female reproductive tract, Ed. Scriptor, Copenhagen, 1976.

24. CIOBOTARU CARMEN, ALESSANDRESCU D. — *Obstet. şi Ginec.*, 1973, *21*, 5, 519—538.

25. CIOBOTARU CARMEN, ALESSANDRESCU D. — *Obstet. şi Ginec.*, 1973, *21*, 6, 641—658.

26. CLAVERO I. A., NEGUERUELA I., ORTIZ L. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1973, *116*, 3, 340—346.

27. CROXATTO N. B., DIAZ S., FUENTALBA B., CROXATO H. D., CARILLO D., FABRES C. — *Fertil. and Steril.*, 1972, *23*, 447—458.

28. DALLENBACH-HELLWEG G. — Histopathology of the endometrium, ed. a II-a, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1975.

29. DEMPSEY E. W., LESSEY R. A., LUSE S. A. — *Amer. J. Anat.*, 1970, *128*, 4, 463—484.

30. EASTMANN I., HELLMAN L. M. — Williams obstetrics, ed. a XIII-a, Appleton-Century-Crofts Inc., New York, 1966.

31. EDWARDS R. G. — *J. Reprod. Fertil.*, 1973, suppl. 18, 87—101.

32. FOX H. — The pathology of the placenta. În vol.: „Postgraduate obstetrical and gynaecological pathology“ (sub red. Fox H., Langley F. A.), Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sidney-Braunschweig, 1973, p. 409—439.

33. FUJIKURA T., FRAECHLICH L. A., DRISCOLL S. G. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1966, *95*, 902.

34. GREENHILL I. P., FRIEDMAN E. A.— Biological principles and modern practice of obstetrics, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974.

35. HERTIG A. T., SHELDON W. H. — *Ann. Surg.*, 1943, *117*, 596.

36. HERTIG A. T. — În vol.: „Comparative aspects of reproductive failure“ (sub red. Benirschke K.), Springer Verlag, New York, 1967.

37. HOBEL C. J., HYVARINEN M. A., OKADA D. M., WILLIAM O. H. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1973, *117*, 1, 1—9.

38. HORVATH T. J. — *Med. Welt*, 1972, *23*, 51, 1 929—1 930.

39. KIM C. K., BENIRSCHKE K. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1971, *109*, 1, 96—102.

40. MALINAS Y. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1970, *20*, 26, 4 043—4 053.

41. MARTINEZ A. L., VILA F. — *Toko-Ginec. pract.*, 1970, *29*, 281, 169—174.

42. MISHELL D. R. — În vol.: „The year book of obstetrics and gynecology 1974“ (sub red. Greenhill I. P.), Year Book Medical Publ. Inc., Chicago, 1974, p. 250—268.

43. MORARU I., ROMAN I. C., GEORMĂNESCU CORNELIA — *Obstet. şi ginec.*, 1971, *19*, 6, 641—656.

44. NOYES R. W. — În vol.: „Pathophysiology of gestation“ (sub red. Assali N. S., Brinkman C. R. III), vol. I, Academic Press, New York-London, 1972, p. 63—145.

45. PALMER A. — *Fertil. and Steril.*, 1960, *11*, 311.

46. PARISH W. E., WARD A. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1968, *75*, 1 089—1 100.

47. RAMSEY E. M., CORNER G. W., DONNER M. W. — *Amer. J. Obstet Gynec.*, 1963, *86*, 213—225.

48. REID D. E., RYAN K. J., BENIRSHKE K. — Principles and management of human reproduction, W. B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1972.

49. RIDER W. D., CINADER B. — Abstracts 9th International Cancer Congress, 1966, p. 599.

50. SHIELBER T. H., KAUFMANN N. — *Z. Zellforsch.*, 1969, *102*, 2, 242—265.

51. SÎRBU P. — Chirurgia funcţională a uterului, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.

52. SOLOMON N. A., SUMER C. I., SHIBUYA I., CHALOM A. A. — The hematocrit in clinical practice, Ch.C. Thomas Publ. Springfield, Illinois, 1965.

53. SOUPART P., MORGENSTERN L. L. — *Fertil. and Steril.*, 1973, *24*, 462—478.

54. SOUPART P., STRONG P. A. — *Fertil. and Steril.*, 1974, *25*, 11—44.

55. SOUPART P. — *Sexualmedica*, 1975, *13*, 9—31, 70—74.

56. SPEROFF L., GLOSS R. H., KASE N. G. — Clinical gynecologic endocrinology and infertility, Williams, Wilkins Comp. Baltimore, 1975.

57. TELEMAN GH., TELEMAN M., DOBREANU N. — Contribuţia colpocitotestului hormonal la diagnosticul şi terapia unor avorturi spontane, *Obstet. şi Ginec.*, 1971, *19*, 2, 149—154.

58. TEODORU G. C., DUMITRESCU ANCA, PESCARU ECATERINA, TEODORESCU-EXARCU I. — *Obstet. şi Ginec.*, 1965, *13*, 4, 319—332.

59. TEODORU G. C., MAIOR ELISABETA — *Obstet. şi Ginec.*, 1973, *21*, 4, 453—472.

60. TORPIN R. — *Obstet. and Gynec.*, 1966, *27*, 98—101.

61. TUPPER C., MOYN F., STEWART L., WEILE R. I., GRAY I. D. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1957, *73*, 313.

62. VINŢI I., LORIAN V., LORIAN R. — *Obstet. şi Ginec.*, 1970, *18*, 2, 177—182.

63. WARBURTON D., FRASER F. S. — *Amer. J. hum. Genet.*, 1964, *16*, 1.

64. WIGGLESWORTH I. S. — „Development, anatomy and physiology of the placenta". În vol.: „Postgraduate obstetrical and gynecological pathology" (sub red. Fox H., Langley F. A.), Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sidney-Braunschweig, 1973, p. 391—408.

65. * * * — „La prévention de la mortalité et de la morbidite perinatales" (Rapport sur un seminaire, Tours, 22—26.IV.1969), O.M.S. Genève, 1971.

MODIFICĂRILE ADAPTATIVE GESTAŢIONALE

Starea de gestaţie determină multiple şi complexe modificări funcţionale şi morfologice la nivelul tuturor ţesuturilor, organelor şi sistemelor organismului matern, în vederea asigurării condiţiilor optime pentru protecţia, creşterea şi dezvoltarea produsului de concepţie, atît în cursul sarcinii, cît şi în primele luni după naştere.

Prezentarea modificărilor morfo-funcţionale adaptative determinate de starea de gestaţie şi mai ales a diverselor complicaţii gestaţionale întîmpină multiple dificultăţi, deoarece, cu toate că s-a acumulat un material faptic imens, rezultatele sînt adeseori contradictorii şi greu de interpretat. Această situaţie este rezultatul mai multor cauze, printre care: selectarea inadecvată a loturilor studiate, efectuarea studiilor pe loturi prea mici, în condiţii în care variaţiile individuale sînt foarte mari, predominanţa studiilor pe loturi transversale şi nu pe aceleaşi gravide urmărite de-a lungul sarcinii (studii longitudinale), limitele metodelor de studiu, omiterea influenţei unor tratamente aplicate gravidelor (administrare de fier, vitamine, diuretice, regimuri hipocalorice sau hiposodate etc.), dificultăţile realizării la animal a unor modele similare sarcinii umane etc. În aceste condiţii, cu toate dificultăţile întîmpinate, s-a încercat a se realiza o prezentare cît mai adecvată a principalelor modificări adaptative materne determinate de sarcină şi a fiziopatologiei complicaţiilor gestaţionale cel mai frecvent întîlnite în practică. În general, nu s-a insistat asupra fiziologiei şi fiziopatologiei fetale, decît în măsura în care influenţa direct sau indirect asupra mecanismului matern, deoarece, dată fiind vastitatea materialului existent, credem că problemele legate de creşterea şi dezvoltarea embrio-fetală necesită un studiu separat.

Sistemul endocrin

Modificările adaptative ale organismului matern, precum şi creşterea şi dezvoltarea produsului de concepţie, implică o integrare extrem de complexă, în cadrul căreia rolul fundamental este deţinut de sistemul endocrin. De aceea, în timpul sarcinii se instalează un nou echilibru endocrin, în continuă modificare în funcţie de necesităţile fetale, în cadrul căruia rolul principal este deţinut de activitatea placentei, glandă endocrină temporară cu funcţionalitate multiplă şi extrem de complexă (23).

Influenţele endocrine încep să se manifeste, la speciile animale la care mucoasa uterină nu este pregătită pentru a primi ovulul fecundat, încă înainte ca oul să se fi implantat. Astfel, castrarea efectuată imediat după coit duce la iepuroaică la expulzia oului, efect care poate fi prevenit prin administrarea unui extract de corp galben; aceste rezultate arată că morula neimplantată necesită o substanţă nutritivă, încă neidentificată, secretată de peretele tubar, sub stimul progesteronic (9). La femeie mucoasa uterină este pregătită pentru implantarea oului, ca urmare a modificărilor caracteristice produse sub influenţa estro-progesteronică, dar nu se poate exclude intervenţia unor mecanisme asemănătoare celor descrise anterior, operante în perioada prenidaţională (4).

Implantaţia oului în mucoasa uterină se face în stadiul de blastocist şi are loc la femeie în ziua a şasea după fecundaţie, procesul fiind sub un control endocrin complex, în cadrul căruia rolul principal este deţinut de progesteron. La rozătoare castrarea după coit împiedică şi ovoimplantarea, procesul fiind normalizat prin administrarea de progesteron, iar oprirea administrării hormonului avînd ca rezultat sistarea dezvoltării blastocistului şi eşuarea implantării (4). Efectul favorizant al progesteronului asupra ovoimplantării necesită prezenţa concomitentă a estrogenilor şi mai ales un anumit raport estro-progesteronic. În procesul ovoimplantării estrogenii acţionează, printre altele, şi prin stimularea descărcărilor de histamină din mastocitele prezente în mucoasa uterină, iar histamina, împreună cu alcalinitatea mucoasei uterine realizată sub efectul anhidrazei carbonice activate de progesteron, favorizează implantarea oului (31). Procesul implantării oului necesită şi prezenţa de LH, dar nu s-a precizat încă dacă hormonul acţionează direct sau prin eliberarea unor cantităţi suplimentare de progesteron, cunoscut fiind efectul său luteinizant. La rozătoare un rol important în ovoimplantare îl deţine oul însuşi, care, prin iritaţia mecanică a mucoasei uterine, determină creşterea secreţiei de progesteron şi hiperplazia marcată a deciduei. Oul uman este însă prea mic pentru a constitui prin prezenţa sa un stimul mecanic eficient, dar nu este exclusă participarea unor stimuli chimici sau a unor mecanisme enzimatice corionice.

Sarcina începe propriu-zis odată cu implantarea oului, trofoblastul secretînd rapid hormon gonadotrop (HCG), care transformă corpul galben progestaţional în corp galben de sarcină. Deoarece, dacă nu are loc fecundarea ovulului corpul galben progestaţional involuează pînă în a noua zi de la constituire, trebuie admis că în cazul cînd ovulul a fost fecundat secreţia de gonadotropine atinge în a noua zi niveluri suficient de mari ca să împiedice involuţia corpului galben. Spre deosebire de LH pituitar, care acţionează în primele nouă zile de la constituirea corpului galben şi exercită în special efecte luteinizante, HCG manifestă în special efecte luteotrofice, menţinînd funcţionalitatea corpului galben de sarcină timp de aproape trei luni. Corpul galben gestaţional se dezvoltă din cel progestaţional şi este caracterizat histologic prin proliferarea stratului luteinic, vascularizaţie bogată şi apariţia unei reacţii tecale intense, iar funcţional prin secreţie crescută de estrogeni şi progesteron, care constituie un semnal pentru întreruperea activităţii ciclice hipotalamo-hipofizare şi pentru sistarea secreţiei de gonadotropine pituitare (2). Ovoimplantarea şi începutul secreţiei hormonale corionice reprezintă etapa primordială a unor deosebit de complexe procese de integrare biologică materno-fetală. De acum înainte, controlul secreţiei hormonale ovariene este preluat progresiv de către corion şi reglat în funcţie de necesităţile dezvoltării oului şi anexelor sale.

Importanţa corpului galben gestaţional pentru menţinerea şi dezvoltarea sarcinii este diferită la diverse specii animale. La rozătoare lutectomia, indiferent de perioada gestaţională, este urmată de pierderea sarcinii, în timp ce la femeie şi prmate după cîteva săptămîni de la implantarea oului se poate face castrarea bilaterală fără consecinţe nocive pentru evoluţia sarcinii. Aceste diferenţe au fost explicate pe baza unor experienţe care au arătat că la rozătoare castrarea unei femele gravide nu este urmată de avort, dacă se lasă în uter numai unu-doi feţi şi toate placentele, ceea ce dovedeşte că secreţia estro-progesteronică placentară este insuficientă pentru menţinerea sarcinii, în cazul înlăturării sursei hormonale ovariene. La femeie ovarul deţine rolul principal în sinteza hormonilor sterolici doar în primele săptămîni de sarcină, după care această funcţie este preluată progresiv de către placentă, care încă înainte de sfîrşitul primului trimestru poate secreta cantităţi suficiente de hormoni ca sarcina să nu sufere în cazul castrării bilaterale.

Placenta — organ tranzitoriu al sarcinii — s-a dovedit a fi nu numai sediul schimburilor materno-fetale, dar şi o glandă endocrină cu posibilităţi secretorii multiple, sinciţiotrofoblastul sintetizînd atît hormoni proteici, cît şi sterolici.

Hormonii proteici, sintetizaţi din aminoacizii extraşi din sîngele matern, sînt descărcaţi preferenţial în circulaţia maternă şi contribuie la realizarea adaptărilor metabolice necesare pentru dezvoltarea optimă a produsului de concepţie. Din placentă s-au izolat următorii hormoni proteici: gonadotropina corionică (HCG), cu efecte luteinizante şi cu rol important în reglarea sintezei placentare de estrogeni prin controlul producerii de precursori hormonali (DHEA), somatomamotropina corionică (HCS), cu efecte anabolice asemănătoare somatotropului hipofizar, dar şi cu efect stimulator asupra glandei mamare şi, probabil, şi asupra corpului galben gestaţional, şi tirotropul corionic (HCT), cu efecte activatoare asupra funcţiei tiroidiene. În plus, placenta sintetizează şi descarcă în circulaţia maternă, dar mai ales în cea fetală, fragmente polipeptidice separate şi în special lanţuri α, care intră în constituţia HCG (comune şi pentru LH şi TSH), favorizînd astfel sinteza acestor hormoni. Secreţia placentară a unor hormoni cu acţiuni asemănătoare celor ale hormonilor hipofizari — cu excepţia corticotropinei care probabil că nu este secretată de placentă — explică lipsa activării anterohipofizare în timpul sarcinii. Singurul hormon pituitar a cărui secreţie creşte progresiv în sarcină este prolactina, care, în afară de efectele sale asupra glandei mamare, exercită multiple alte acţiuni şi în special pe aceea de a stimula activitatea corpului galben de sarcină, fiind considerată de unii autori ca o a treia gonadotropină. În sfîrşit, placenta contribuie la secreţia relaxinei, un complex hormonal polipeptidic, al cărui rol fiziologic este încă insuficient clarificat.

Hormonii sterolici (estrogenii, progesteronul şi androgenii), care în primele săptămîni de sarcină sînt sintetizaţi de corpul galben gestaţional — a cărui troficitate şi activitate sînt stimulate de HCG şi prolactină, dar probabil şi de androgeni şi HCS — după aproximativ două luni sînt sintetizaţi în cea mai mare parte de placentă. Din cauza echipamentului enzimatic incomplet sinciţiotrofoblastul nu poate sintetiza aceşti hormoni sterolici din acetat (ca ovarele şi corticosuprarenalele), ci numai din anumiţi precursori, reprezentaţi de colesterol şi pregnenolon pentru sinteza progesteronului şi DHEA pentru sinteza estrogenilor. La începutul sarcinii aceşti precursori sînt furnizaţi placentei de către corticosuprarenala, ovarul şi ficatul matern, iar mai tîrziu de către organele similare fetale. Aceste date asupra sintezei estrogenilor în timpul sarcinii dovedesc că conceptul de unitate feto-placentară (12), propus de Diczfalusy pentru desemnarea corelaţiilor complexe care se stabilesc între placentă şi făt în vederea sintezei steroizilor sexuali, este limitat şi incomplet. Mai corect este a desemna aceste corelaţii prin termenul de unitate materno-placento-fetală; în cadrul acestei unităţi morfofuncţionale placenta — organ de separare, dar şi de legătură între mamă şi făt — primeşte şi prelucrează precursori hormonali, atît din circulaţia maternă, cît şi din cea fetală şi distribuie apoi hormonii sintetizaţi în ambele teritorii.

În afara hormonilor secretaţi de unitatea materno-placento-fetală, creşterea şi dezvoltarea produsului de concepţie necesită şi modificarea activităţii altor glande endocrine, ai căror hormoni vor adapta permanent metabolismul şi diversele activităţi funcţionale materne la noile condiţii. De aceea, după prezentarea funcţiei endocrine a unităţii materno-placento-fetale, vor fi menţionate modificările activităţii hipofizare, suprarenaliene şi tiroidiene în timpul sarcinii, iar modificările activităţii pancreasului endocrin şi a paratiroidelor vor fi tratate în capitolele de metabolism glucidic şi, respectiv, fosfo-calcic.

Unitatea materno-placento-fetală

După cum s-a menţionat înainte, la cîteva săptămîni de la implantarea oului placenta secretă mari cantităţi de hormoni steroizi (progesteron, estrogeni şi androgeni) şi de hormoni proteici (HCG, HCS şi HCT). S-a susţinut că placenta ar mai secreta şi alţi hormoni, dar cercetări minuţioase recente au precizat că, în afară de hormonii menţionaţi, sinciţiotrofoblastul mai contribuie doar la sinteza de relaxină, iar ceilalţi hormoni izolaţi sînt doar stocaţi şi nu sintetizaţi în ţesutul placentar.

A. Hormonii steroizi

Progesteronul

Progesteronul, sintetizat în cea de a doua jumătate a ciclului menstrual de către celulele granuloasei luteinizate, are rolul de a produce modificările endometriale necesare ovoimplantării. În cazul cînd ovulul nu a fost fecundat corpul galben menstrual începe să se atrofieze după opt—nouă zile de evoluţie şi secreţia de progesteron cade rapid; în schimb, dacă s-a produs fecundarea ovulului, deîndată ce oul s-a implantat în uter, celulele trofoblastului încep să secrete gonadotropină corionică (HCG), care menţine troficitatea corpului galben, transformîndu-l în corp galben gestaţional.

În timpul sarcinii, producţia de progesteron creşte progresiv pînă aproape de termen, hormonul fiind considerat fundamental pentru menţinerea sarcinii. Sursele de progesteron în timpul gravidităţii sînt multiple, dar de importanţă diferită în diverse faze gestaţionale. În fazele precoce ale sarcinii progesteronul provine din celulele corpului galben gestaţional, a cărui producţie, evaluată prin eliminările urinare de pregnandiol, nu diferă mult de aceea din jumătatea a doua a ciclului menstrual. Prin cercetări histoenzimologice s-a precizat că activitatea corpului galben gestaţional este în creştere timp de aproximativ patru săptămîni, apoi scade pînă la 10 săptămîni, iar la 17 săptămîni poate fi considerată complet dispărută. Încă din stadii foarte precoce de sarcină, după unii autori (4) chiar de la începutul fazei viloase, celulele sinciţiotrofoblastului încep să secrete progesteron, cantitatea secretată ajungînd după cîteva săptămîni să fie suficientă pentru necesităţile materno-fetale şi ca urmare să se poată practica lutectomia, fără consecinţe nocive pentru evoluţia sarcinii. S-au publicat numeroase cazuri de ovariectomie bilaterală efectuată după 1—2 luni de gestaţie, urmate de o evoluţie normală a sarcinii şi de lipsa de modificări ale pregnandioluriei, dovadă că în această perioadă placenta a preluat complet funcţia de a sintetiza progesteron. Numeroase cercetări au precizat că placenta nu are toate enzimele necesare sintezei progesteronului şi, de aceea, spre deosebire de celulele tecale şi cele corticosuprarenaliene, sinciţiotrofoblastul sintetizează progesteron doar din precursori hormonali (colesterol, pregnenolon) de provenienţă maternă şi/sau fetală. Suprarenala maternă poate de asemenea secreta progesteron, dar probabil că obişnuit importanţa procesului este redusă, deoarece la femeile adrenalectomizate înainte de sarcină nu s-au observat diminuări ale producerii de progesteron în timpul graviditaţii (11). În sfîrşit, nu se poate exclude nici participarea corticosuprarenalei fetale la fondul comun de progesteron la mijlocul sarcinii, deoarece după legarea cordonului ombilical şi moartea fătului s-a evidenţiat o uşoară dar constantă scădere a pregnandioluriei (8). Deci, în timpul sarcinii, în afara primelor săptămîni cînd progesteronul este în special de provenienţă ovariană, sursa principală de progesteron este sinciţiotrofoblastul, celelalte surse materne şi fetale avînd o importanţă neglijabilă (48).

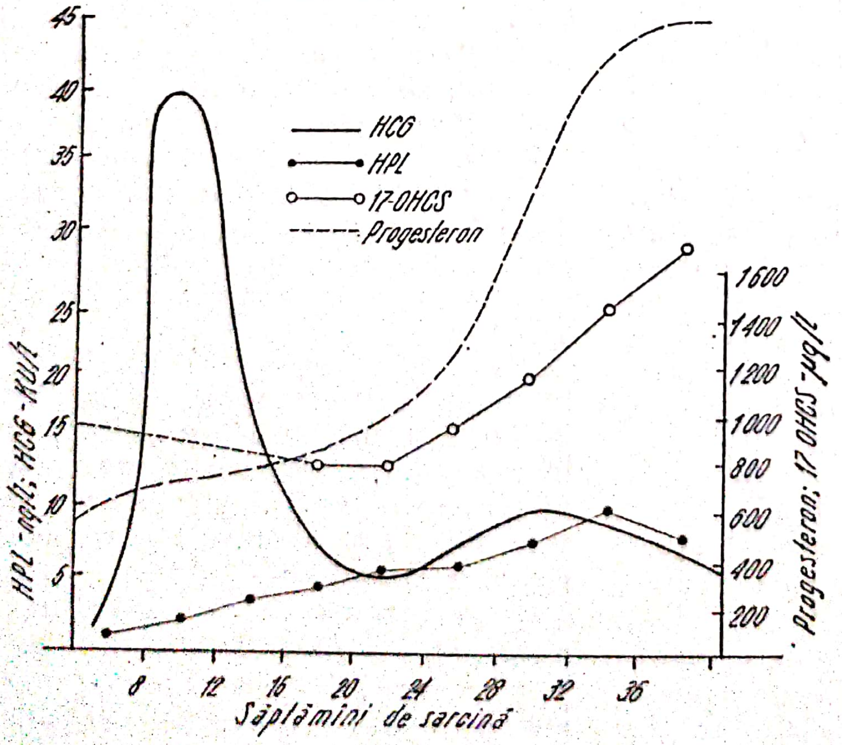
Cantitatea de progesteron în diversele perioade ale sarcinii a fost apreciată prin metode diverse, de valoare diferită. Cele mai multe aprecieri se bazează pe determinarea pregnandioluriei şi pornesc de la premisa că pregnandiolul ar fi un indice fidel al metabolismului progesteronului în organism. Prin injectarea progesteronului la bărbaţi şi la femei după menopauză s-a ajuns la concluzia că excreţia pregnandiolului ar reprezenta aproximativ 13% din cantitatea injectată. Dar procentul de progesteron regăsit în urină ca pregnandiol este foarte variabil, respectiv la trei gravide studiate s-au găsit valori de 11,3 şi 22% (24). Dealtfel, pregnandioluria prezintă mari variaţii individuale şi chiar la aceeaşi pacientă are valori diferite de la o zi la alta, deoarece, pe de o parte, pregnandiolul nu provine numai din progesteron, ci şi din pregnenolon, deoxicorticosteron şi, probabil, şi din 20α-progesterol şi, pe de altă parte, progesteronul poate fi metabolizat şi pe alte căi în afara sintezei de pregnandiol. În sfîrşit, pregnandiolul nu se elimină în totalitate prin urină, o anumită cotă fiind excretată prin bilă în scaun. Aceste date demonstrează cu prisosinţă valoarea relativă a pregnandiolului pentru aprecierea producţiei de progesteron. Mai recent s-a apreciat cantitatea de progesteron produsă la gravide prin tehnici de diluţie izotopică, injectînd o cantitate cunoscută de progesteron marcat cu ^{14}C sau ^{3}H şi dozînd apoi metaboliţii radioactivi urinari. Aceste tehnici se bazează pe premisa că progesteronul administrat se amestecă într-un fond comun cu cel endogen şi va fi metabolizat similar cu acesta. Dar progesteronul este descărcat de placentă atît în circulaţia maternă, cît şi în cea fetală, iar fracţiunea fetală, în care cu siguranţă nu ajunge progesteronul exogen administrat mamei, este metabolizată diferit faţă de cea maternă. Introducerea în practică a metodelor radioimunobiologice a permis dozarea progesteronului în sînge, atît în cursul sarcinii normale, cît şi în diversele complicaţii gestaţionale. Dar nici progesteronemia nu reprezintă un indice adecvat al secreţiei de progesteron în timpul sarcinii, pentru că placenta descarcă o cotă, încă nedeterminată, în circulaţia fetală şi mai ales pentru că placenta, fiind situată în interiorul organului-ţintă principal — uterul — celulele miometriale vor fixa o cantitate de progesteron care nu poate fi apreciată pe baza progesteronemiei. Dacă se mai ţine seama şi de faptul că metodele obişnuite de dozare determină cantitatea totală de progesteron sanguin, atît cea legată, inactivă biologic, cît şi cea liberă, activă, se înţelege că şi progesteronemia are o valoare relativă, ca şi celelalte metode.

Producţia medie zilnică de progesteron, deşi rezultatele obţinute de diverşi autori diferă, se admite că a fi de aproximativ 250—300 mg în cel pe al doilea trimestru şi de 300—400 mg în ultimul trimestru de sarcină (22). Cu toate că nu s-a determinat cu precizie contribuţia placentară la cantitatea totală de progesteron produsă, se pare că ovarul nu contribuie cu mai mult de 20—25 mg pe zi şi aceasta doar în perioada de activitate a corpului galben gestaţional.

Concentraţia progesteronului în sîngele periferic creşte progresiv, de la aproximativ 20 µg/l la începutul sarcinii, pînă la 150—200 µg/l la termen (Fig. 33). Determinări repetate la interval de patru ore au arătat că nivelul progesteronemiei nu prezintă variaţii, ceea ce demonstrează că producţia hormonului este uniformă şi continuă, iar administrarea la mijlocul sarcinii a unor cantităţi de progesteron pînă la 350 mg nu a determinat modificări ale producţiei endogene de hormon, demonstrînd scoaterea din funcţiune a mecanismului fiziologic de *feedback*.

Progesteronul sanguin se află în proporţie de 10% în stare liberă, restul fiind legat de albumină şi mai ales de CGB, şi considerat inactiv biologic şi incpaabil de a străbate membrana placentară. Progesteronul sanguin este metabolizat rapid, atît la nivel hepatic, sediul major al degradării în pregnandiol, cît şi în diversele celule asupra cărora îşi exercită acţiunea; o parte se depozitează nemodificat în anumite ţesuturi, în special în acel adipos şi o cotă minimă se elimină ca atare prin urină. Comparaţia progesteronemiei şi a pregnandioluriei sugerează că în timpul gravidităţii se produc modificări ale ratei de metabolizare a progesteronului circulant. Timpul de înjumătăţire a progesteronului circulant este probabil de 3—5 min.

Fig. 33 — Variaţiile concentraţiilor sanguine ale unor hormoni în timpul sarcinii normale.



În urina gravidei se elimină cantităţi minime de progesteron şi o serie de metaboliţi ai acestuia, dintre care cel mai important este pregnandiolul. Progesteronuria, de 0,05—0,5 mg/zi la negravide, creşte în timpul sarcinii la 0,5—3 µg, iar pregnandioluria, cu variaţii individuale foarte mari, creşte continuu în timpul sarcinii, de la valori sub 0,1 mg în prima jumătate a ciclului menstrual şi de 1,25 mg între a 16-a şi a 20-a zi, la 92 mg în sarcina precoce, 263 mg la mijlocul sarcinii (21) şi 322 mg

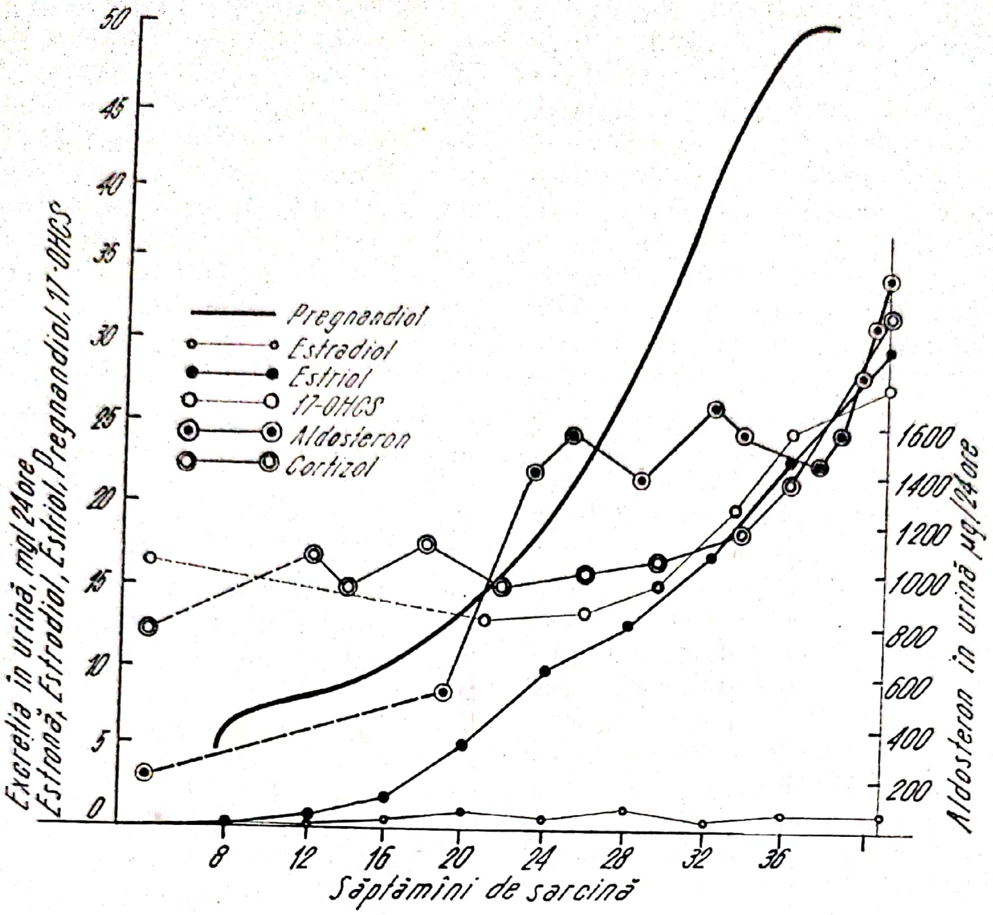


Fig. 34 — Eliminările urinare zilnice ale principalilor hormoni în timpul sarcinii normale.

în ultimul trimestru (43). Forma curbei pregnandioluriei în timpul sarcinii (Fig. 34) este considerată a fi concordantă cu aceea a creşterii greutăţii placentei şi a fătului (38).

Acţiunile generale şi celulare ale progesteronului, al căror mecanism este descris pe larg în subcapitolul intitulat „Progestagenii", trebuie apreciate în condiţiile noilor corelaţii hormonale ale sarcinii şi în special în funcţie de raportul estrogeni /progesteron. Hormonul fiind secretat în special de către placentă, cel puţin după primele una-două luni de sarcină, este de presupus că în mare parte va difuza spre uter, exercitîndu-şi acţiunile direct, iar cantitatea descărcată în sînge va acţiona asupra celorlalte organe-ţintă.

Uterul — principalul organ receptor — sub influenţa directă a progesteronului suferă importante modificări de tonus şi contractilitate. Progesteronul scade excitabilitatea fibrelor miometriale şi sensibilitatea lor la ocitocină, scade activitatea electrică spontană şi potenţialul de membrană. S-a sugerat (4) că progesteronul ar stimula legarea fermă a Ca^+ în celula miometrială, ceea ce ar împiedica mişcările acestui ion şi ar face membrana inexcitabilă. Cercetări efectuate în special de Csapo pe fragmente uterine *in vitro*, au dus la concluzia că efectul progesteronului asupra celulelor miometriale şi în general asupra celulelor ar fi datorat diminuării potenţialului de membrană, prin creşterea conţinutului celular de Na^+ şi scăderea celei de K^+(4).

Prin mecanisme încă necunoscute progesteronul stimulează irigația și creșterea uterului, precum și modificările vasculare și de secreție ale colului caracteristice sarcinii (4).

Musculatura netedă viscerală suferă, la fel ca și uterul, influențe relaxante sub stimul progesteronic. Aceste efecte, invocate pentru a explica hipotonia și hipomotilitatea tubului digestiv, reducerea tonusului vascular și hipotonia ureterală au fost obținute însă *in vitro* pe fragmente de organe cu concentrații hormonale extrem de mari, comparativ cu cele fiziologice. Constatarea că uterul intră în travaliu în momentul cînd concentrația progesteronului este maximă și cînd, dealtfel, și estrogenii se secretă în cantități ridicate, subliniază că influențele progesteronice asupra diverselor structuri musculare sînt mult mai complexe. Astfel, nu este exclus ca în acest moment progesteronul să acționeze grație efectelor sale inhibitoare asupra centrilor hipotalamici, sau poate inhibînd secreția de ocitocină.

Creșterea sînilor este atribuită de asemenea asocierii acțiunii progesteronului celei a estrogenilor, deși la anumite specii animale ar fi necesară numai prolactina (a se vedea capitolul intitulat „Lactația").

Centrii nervoși superiori sînt inhibați de progesteron, așa cum reiese din constatarea că injectarea hormonului la bărbați produce oboseală, somnolență, dificultăți în concentrarea atenției etc., manifestări prezente și la multe femei în stările precoce ale sarcinii. Prin acțiune asupra centrilor nervoși superiori, progesteronul, sau unul dintre derivații săi, exercită în timpul sarcinii trei acțiuni metabolice importante: 1) hiperventilația cu scădere consecutivă a $\mathrm{PAco_2}$ și $\mathrm{Paco_2}$, prin stimularea centrilor respiratori; 2) creșterea temperaturii bazale cu 0,3—0,6°, prin influențarea centrilor hipotalamici ai termoreglării — modificare prezentă și în cea a de doua jumătate a ciclului menstrual și în sarcină, pînă aproape de mijlocul ei, cînd temperatura revine la niveluri obișnuite, probabil ca urmare a creșterii estrogenilor; 3) creșterea apetitului și a depunerilor lipidice, progesteronul fiind probabil răspunzător pentru creșterea depozitelor adipoase din cursul sarcinii.

Fiziopatologia secreției de progesteron

Secreția progesteronică pare a fi mai rareori alterată în timpul sarcinii, comparativ cu aceea a estrogenilor, această situație putînd fi însă doar aparentă, atît din cauza cunoașterii încă lacunare a biosintezei, secreției și metabolismului hormonului, cît mai ales a mijloacelor reduse de investigație, care constau obișnuit în determinarea pregnandioluriei și mai recent a progesteronemiei (1). Acești indici, după cum s-a subliniat înainte, au o valoare relativă, mai ales din cauză că nu informează nici asupra modificărilor secreției de progesteron și nici asupra raportului estrogeni/progesteron la nivelul organelor-țintă — factor fundamental în special pentru contractilitatea miometrială.

Progesteronul provine în primele săptămîni ale sarcinii din celulele corpului galben gestațional, această sursă fiind progresiv substituită de către placentă, care după 8—10 săptămîni poate fi considerată ca sursa fundamentală de gestageni. Spre deosebire de sinteza de estrogeni, care se realizează în cadrul unor corelații complexe placento-fetale, sinteza placentară a progesteronului, care se efectuează cu aceeași secvență ca și în ovar, nu pare a necesita o participare fetală. Această concluzie a reieșit din constatarea că moartea intrauterină a fătului la mijlocul sarcinii, sau extracția fătului într-o sarcină abdominală, nu influențează imediat progesteronemia și nici pregnandioluria, acești indici biochimici nefiind modificați nici la gravidele cu feţi anencefali, la care secreţia de estrogeni, şi în special estrioluria, sînt profund alterate.

Cercetări cu colesterol marcat injectat la gravide cu feţi anencefali au demonstrat că progesteronul placentar şi pregnandiolul urinar derivă exclusiv din colesterolul matern. Nu s-au efectuat asemenea studii şi la gravide cu feţi normali şi de aceea nu se poate exclude utilizarea de către placentă, pentru sinteza de progesteron, şi a unor precursori hormonali de provenienţă fetală (pregnenolon). Sursa de colesterol matern fiind asigurată permanent şi deficienţele de enzime placentare necesare progesteronosintezei nefiind descrise pînă în prezent, sinteza progesteronică pare a depinde doar de masa placentară activă funcţional. Dar încercările de a corela greutatea şi aspectul macroscopic al placentei cu eliminările urinare de pregnandiol nu au putut să confirme faptul că dimensiunile reduse placentare se însoţesc obligatoriu de scăderi ale secreţiei de progesteron; de asemenea, nu s-au putut stabili corelaţii între leziunile placentare şi secreţia de progesteron, deoarece nu se cunosc decît foarte puţine lucruri asupra producerii de progesteron de către ţesutul placentar anormal (39). Cu toate acestea, actualmente este bine dovedit că anumite complicaţii ale sarcinii (avortul spontan, naşterea prematură, disgravidiile tardive) se însoţesc de diminuări ale secreţiei de progesteron, evidenţiate prin scăderi ale progesteronemiei şi mai ales ale pregnandioluriei. Deoarece în nici una dintre aceste entităţi patologice nu se cunoaşte valoarea locală a progesteronului şi nici aceea a raportului estro-progesteronic, este foarte dificil de spus dacă modificările secreţiei progesteronice sînt cauza sau consecinţa afecţiunii de bază.

Avortul spontan, mai ales cînd se produce în primele două luni, a fost atribuit uneori unui deficit luteinic prin insuficienţa corpului galben gestaţional, bazîndu-se în special pe constatarea că la rozătoare extirparea corpului galben de sarcină este urmată constant de pierderea sarcinii, indiferent de vîrsta ei. S-a explicat înainte patogenia acestui avort endocrin şi s-a subliniat că la femeie placenta preia curînd funcţia progesteronică a ovarului şi de aceea se pot face ovariectomii bilaterale încă după cîteva săptămîni de gestaţie, urmate în 85% din cazuri de o evoluţie normală a sarcinii şi de eliminări urinare normale sau chiar crescute de pregnandiol. În cazul lutectomiilor efectuate foarte precoce este posibil ca progesteronul, care continuă să se descarce, să fie sintetizat de corticosuprarenalele materne, cel puţin în prima lună, pînă ce trofoblastul se dezvoltă suficient. Această ipoteză se bazează pe constatarea că la femei care au avortat la cîteva zile după extirparea corpului galben gestaţional şi la care pregnandioluria dispăruse, administrarea unor doze mari de H.C.G (10 000 U. I.) produce creşteri masive ale eliminărilor urinare de pregnandiol, atribuite stimulării corticosuprarenaliene. Acest mecanism pare verosimil, deoarece se ştie că în condiţii fiziologice corticosuprarenala utilizează mari cantităţi de progesteron pentru sinteza de corticoizi. Se poate deci admite că în stadiile precoce de sarcină sinteza de progesteron este asigurată concomitent de ovar, placentă şi corticosuprarenale. Ca urmare, în cazul extirpării corpului galben de sarcină, sinciţiul sintetizează cantităţi suficiente de progesteron sau descarcă cantităţi suplimentare de HCG, care activează sinteza corticosuprarenaliană de progesteron. Avortul după lutectomie trebuie atribuit deci, mai degrabă unei funcţii placentare deficitare, caracterizată printr-un deficit primar de HCG.

Dozările progesteronemiei şi ale pregnandioluriei nu s-au dovedit de mare utilitate în precizarea cauzei avortului şi a prognosticului evoluţiei sarcinii.

Progesteronemia scade în caz de avort sau de moarte intrauterină a fătului, dar cu un anumit decalaj în timp, iar pregnandioluria nu se modifică semnificativ. O importanță mai mare trebuie acordată, probabil, dozărilor repetate ale pregnandioluriei, care în caz de scăderi progresive semnalează moartea fătului și avortul inevitabil. Numeroase cercetări au evidențiat inutilitatea administrării de gestageni în orice iminență de avort, terapie care, deși este urmată de rezultate favorabile, probabil, în cazurile în care era vorba de o insuficiență progesteronică reală, de cele mai multe ori se dovedește ineficientă.

Nașterea prematură ridică aceleași probleme încă nerezolvabile ca și avortul spontan, dozările progesteronemiei fiind neconcludente, deoarece concentrația sanguină a hormonului nu evoluează paralel cu concentrația la nivel uterin, iar pregnandioluria nu aduce informații suplimentare decît în cazul unor scăderi importante, care semnifică moartea intrauterină a fătului.

Disgravidiile tardive determină de asemenea modificări ale secreției progesteronice. Obișnuit, în preeclampsiile ușoare și medii nu se găsesc importante variații ale pregnandioluriei, uneori însă au fost observate reduceri medii pînă la 60% față de valorile gravidelor normale. Diminuarea progesteronului și a estrogenilor, decelată înainte și în timpul evoluției disgravidiilor tardive, a fost atribuită îmbătrînirii premature a placentei consecutivă unei anomalii metabolice intrinsece sau, mai probabil, scăderii fluxului sanguin placentar, deoarece scăderea irigației placentare determină diminuarea secreției de hormoni steroizi. S-a preconizat chiar că în aceste situații se instalează un cerc vicios patogenic, în cadrul căruia deficitele vasculare și cele secretorii placentare se potențează reciproc (42).

Mola hidatiformă se însoțește de eliminarea unor cantități variate de pregnandiol, uneori asemănătoare celor din perioada secretorie a ciclului menstrual, alteori superioare celor dintr-o sarcină normală de aceeași vîrstă. Deoarece în aceste cazuri nivelul pregnandioluriei se menține și după evacuarea molei, se admite că progesteronul este de proveniență predominant ovariană, în același sens pledînd și corelația bună dintre nivelul pregnandioluriei și excreția de HCG. Cota de progesteron care este metabolizată în pregnandiol este mai scăzută la pacientele cu molă hidatiformă decît la gravidele normale, raportul urinar pregnandiol/progesteron, care în sarcina normală este de 20/1, în molă scade la 2/1. Nu este exclus ca și țesutul molar să sintetizeze progesteron, deoarece s-a dovedit că conține progesteron, iar *in vitro* poate transforma pregnenolonul în progesteron, dar probabil că *in vivo* această contribuție este foarte redusă.

Corioepiteliomul se însoțește de eliminări de pregnandiol asemănătoare celor ale femeii negravide, indicînd o sinteză mai scăzută de progesteron decît la gravidele normale. Dar țesutul tumoral conține progesteron și nu se poate exclude sinteza acestui hormon, mai ales că în cultură țesutul tumoral s-a dovedit că poate transforma pregnenolonul în pregnandiol.

Nu s-au găsit modificări ale excreției urinare de pregnandiol la diabetice, oricît de grave ar fi fost efectele asupra fătului și nici în izoimunizările Rh, deși ambele complicații ale sarcinii măresc obișnuit secreția de hormoni proteici placentari.

Estrogenii

Estrogenii ridică probleme extrem de complexe în cursul gravidității, multe încă nerezolvate, din cauza pluralității substanțelor estrogenice produse în organismul gravidei (pînă în 1966 fuseseră izolate din urină 27 asemenea substanțe), a efectelor calitativ și cantitativ diferite ale diverșilor estrogeni și, mai ales, a corelațiilor lor metabolice încă incomplet elucidate, care fac ca modificarea concentrației unui estrogen să influențeze atît concentrația cît și efectele celorlalți. Un exemplu elocvent asupra cunoștințelor prezente asupra estrogenilor este reprezentat de opiniile asupra estriolului — estrogenul principal al gravidității — considerat de unii autori ca un estrogen slab sau chiar ca un produs final inactiv, de alții ca antagonist progesteronic mai puternic asupra miometrului, comparativ cu ceilalți estrogeni (14) și, în sfîrșit, de alții ca sinergic progesteronului, stimulînd dezvoltarea gestațională a vaginului și colului uterin și făcîndu-le mai reactive la influențele progesteronice (41, 44).

Majoritatea cercetărilor asupra estrogenilor în sarcină s-au axat pe studiul variațiilor celor trei compuși mai bine reprezentați cantitativ și mai activi biologic și anume: estrona (E_1), 17 β-estradiolul (E_2) și estriolul (E_3), în special ultimul fiind considerat ca un indice al funcționalității fetoplacentare.

În afara gravidității estrogenii sînt sintetizați pornind de la acetatul extras din sînge, de către foliculul ovarian și, într-o măsură mai redusă, de corticosuprarenale, principalul estrogen fiind E_2, din care derivă multipli metaboliți urinari; E_3 apare ca un metabolit secundar cantitativ, ceea ce face ca raportul estrogenilor (E_3/$/E_1+E_2$) să fie aproape unitar. Sarcina normală se însoțește de hiperestrogenie, a cărei importanță biologică nu este încă înțeleasă, iar principalul estrogen devine E_3, ceea ce are ca urmare creșterea progresivă a raportului estrogenilor, a cărui valoare în apropiere de termen ajunge uneori peste 10 (6), deoarece producția și metabolismul celorlalți doi estrogeni nu se modifică substanțial.

În primele săptămîni de sarcină estrogenii sînt sintetizați în special de către corpul galben gestațional, după aceea sinteza lor este preluată progresiv de placentă, care în a șaptea săptămînă ajunge să producă peste 50% din totalul estrogenilor descărcați în circulația maternă, iar mai tîrziu placenta devine sursa majoră de estrogeni, așa cum reiese din constatarea că ovariectomia bilaterală, efectuată în a 78-a zi de gestație, nu influențează excreția urinară de estrogeni (13). Sinteza estrogenilor la nivelul corpului galben gestațional se desfășoară pe căile obișnuite, descrise la capitolul „Ciclul endocrin ovarian“, în timp ce sinteza placentară, al cărei sediu este sincițiotrofoblastul și ale cărei etape au fost lămurite de-abia recent, se realizează cu o participare complexă maternă și fetală. Această particularitate este consecința faptului că sincițiotrofoblastul nu posedă, ca ovarul sau corticosuprarenala, întregul echipament enzimatic necesar pentru estrogenosinteză și de aceea nu poate sintetiza hormonii direct din acetat, ci doar din anumiți precursori, furnizați atît de mamă cît și de făt. În tabelul V sînt prezentate comparativ enzimele steroidogenezei în placentă și corticosuprarenală.

TABELUL V

ACTIVITATEA ENZIMELOR STEROIDOGENEZEI ÎN PLACENTĂ ȘI CORTICOSUPRARENALĂ
(REPRODUS DUPĂ VILLEE)

Enzima	Placenta	Corticosuprarenala
3β-hidroxisteroiddehidrogenaza	+++	+
C_{17-20}-desmolaza	0	+++
17-hidroxilaza	0	+++
16α-hidroxilaza	0→+	+→++
21-hidroxilaza	0	+→+++
11β-hidroxilaza	0	0
Sistemul de aromatizare	+++	0
Sulfataza	+++	0
Sulfochinaza	0	+++

Participarea fetală la sinteza placentară de estrogeni a fost sugerată de constatarea că legarea cordonului ombilical este urmată de căderea aproape la jumătate a excreţiei urinare de estrogeni (8), iar observaţia că în sarcinile cu anencefali, care au o „zonă fetală“ corticosuprarenaliană slab dezvoltată sau chiar absentă, eliminările de estrogeni sînt foarte scăzute (33), a precizat sediul corticosuprarenalian al sintezei precursorilor estrogenici. O serie de cercetări, în special ale şcolii lui Diczfalusy din Stockholm, au precizat corelaţiile placento-corticosuprarenaliene în sinteza de estrogeni (unitatea feto-placentară).

Placenta utilizează colesterol de provenienţă maternă şi o cotă minimă provenită de la făt — ale cărui ţesuturi şi, în special ficatul, pot realiza sinteza colesterolului — pentru a sintetiza pregnenolon şi progesteron (a se vedea „Progesteronul“), care sînt descărcaţi atît în circulaţia maternă, cît şi în cea fetală. Parte din pregnenolonul placentar este utilizat de corticosuprarenala fetală pentru generarea de cortizol şi corticosteron, iar o altă parte, după sulfoconjugare, împreună cu cota sintetizată de către făt din acetat şi colesterol plasmatic, constituie substatul din care corticosuprarenala fetală sintetizează DHEAS. Parte din acest androgen este hidroxilată, în special de către ficatul fetal, fiind convertită în 16α-OHDHEAS. Aceşti doi precursori, sub formă de sulfoconjugaţi, ajung la nivelul placentei, concomitent cu DHEAS, 16α-OHDHEAS şi alţi C_{19}-steroizi (Δ_4-androstendion, testosteron etc.), sintetizaţi de organismul matern. În microsomii sinciţiotrofoblastului (36), după deconjugare sub influenţa unei sulfataze, DHEA şi 16α-OHDHEA suferă aromatizarea nucleului A, fiind convertiţi în E_1 şi, respectiv, 16α-OHE_1. Ulterior, sub acţiunea unei dehidrogenaze placentare (17β-OH-dehidrogenaza), estrona este convertită în E_2, iar 16-OHE_1 în E_3. Deoarece 16α-OHDHEA este în special de provenienţă fetală, iar E_2 sintetizat de placentă trece în proporţie de două treimi în circulaţia maternă, unde se metabolizează doar într-o mică măsură în E_3 (19), excreţia urinară de E_3 este considerată de mulţi autori ca un indice valoros pentru aprecierea funcţionalităţii placentare şi a stării fetale. În figura 35 este reprezentată sinteza estrogenilor în cadrul unităţii materno-placento-fetale.

Cercetări efectuate cu DHEA marcat au precizat că, încă din a şaptea săptămînă de sarcină, placenta utilizează acest precursor extras din sîngele matern pentru sinteza de estrogeni (cota convertită în E_3 fiind mică), iar în săptămîna a 13-a acest precursor este metabolizat în E_1 în proporţie de peste 35%, ceea ce are ca urmare scăderea concentraţiei plasmatice a DHEA şi a eliminărilor urinare de 11-deoxi-17-cetosteroizi. Pe măsură ce sarcina avansează şi se maturizează şi corticosuprarenala fetală, placenta primeşte cantităţi crescînde de DHEA şi 16-OHDHEA de provenienţă fetală, pe care le converteşte de asemenea în estrogeni şi în special în E_3. Dovada directă a participării C_{19}-steroizilor la sinteza placentară de estrogeni a fost făcută de constatarea că injectarea de DHEAS în artera ombilicală determină creşterea sintezei de E_1 şi E_3 (5); de asemenea, în sarcina cu feţi normali administrarea de DHEA în lichidul amniotic sau direct fătului măreşte excreţia urinară maternă de estrogeni, în special de E_3, în timp ce în sarcina cu anencefali administrarea de DHEA produce creşterea de patru ori a excreţiei de E_1 şi E_2 şi numai de două ori a celei de E_3 (18). La începutul sarcinii precursorii din care se sintetizează cei trei estrogeni principali sînt furnizaţi în cantităţi aproape egale de mamă şi de făt, în timp ce în sarcina la termen fătul produce aproximativ 9/10 din precursorii E_3 şi 1/4—1/2 din cei ai

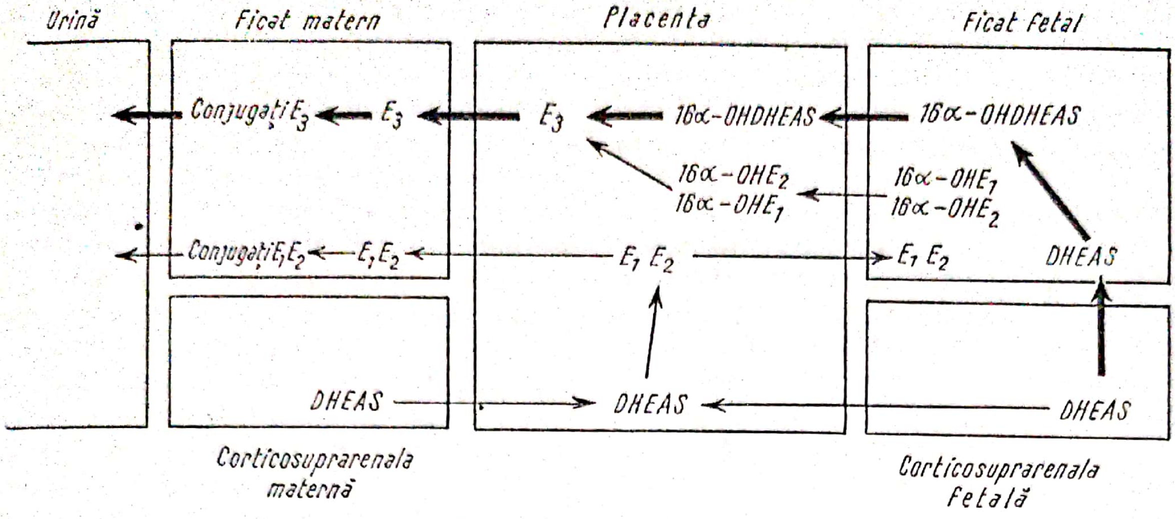


Fig. 35 — Schema sintezei estrogenilor în timpul gravidității (modificată după F. E. Hytten și T. Lind).

E_1 — estronă; E_2 — estradiol; E_3 — estriol; DHEAS — sulfat de dehidroepiandrosteron; 16α-OH-16-hidroxi.

E_1 și E_2 sintetizați de placentă (39). Cercetări mai recente duc la concluzia că organismul matern contribuie probabil cu o cotă mai mare de precursori estrogenici decît s-a presupus inițial, deoarece la gravidele adrenalectomizate bilateral estrioluria în sarcina avansată era scăzută la jumătate din valorile de la gravidele normale (11).

Cantitatea de estrogeni secretată în timpul sarcinii este și mai greu de determinat, comparativ cu aceea a progesteronului. Aprecierea făcută pe baza dozării metaboliților urinari este grevată de erori, din cauză că metodele actuale sînt încă insuficient de precise, *clearance*-ul renal poate introduce factori importanți de variabilitate, iar cota de metaboliți eliminați în intestin nu este ținută în seamă. Ca urmare a acestor multiple surse de eroare, rezultatele publicate de diverși autori sînt foarte diferite; menționăm doar un studiu în care prin metoda diluției izotopice s-au obținut următoarele valori pentru producția zilnică a principalilor estrogeni în ultimul trimestru de sarcină: E_1 — 10 mg, E_2 — 11 mg, E_3 — 222 mg (22).

Concentrația estrogenilor din sîngele matern a fost de asemenea apreciată diferit de către diverși autori din cauza metodologiei utilizate. În plasma gravidelor aproape de termen E_1 se găsește în special sub formă de sulfat, E_2 este aproape total neconjugat, iar E_3 este conjugat cu glucuronați, glucuronații, sulfații și conjugații micști ai estrogenilor fiind prezenți în plasmă în cantități comparabile (40). Determinarea concentrației plasmatice a estrogenilor totali și a celor neconjugați în cea de a 36-a săptămînă de sarcină a furnizat următoarele rezultate pentru estrogenii totali (în μg/l): E_1—53, E_2—17, E_3—120; iar pentru estrogenii neconjugați: E_1—12, E_2—26, și E_3—6 (27), deci în plasmă estradiolul neconjugat se află în concentrații mai ridicate decît estriolul și estrona (47), invers decît în urină. Aprecierea activității estrogenilor pe baza determinărilor sanguine este doar relativă, dat fiind că nu se cunoaște încă importanța biologică a cotei de estrogeni conjugați, considerați obișnuit ca inactivi, deși orice țesut care conține hialuronidază sau sulfatază îi poate deconjuga cu ușurință. Compararea concentrațiilor relative ale E_1, E_2 și E_3 în plasma hidrolizată acid și în urină arată mari diferențe, în plasmă raportul $E_3/E_1/E_2$ fiind de aproximativ 12/7/1, iar în urină 60/3/1, preponderenţa E_3 în urină fiind consecinţa *clearance*-ului renal al conjugaţilor şi al secreţiei intense tubulare de E_3 (7).

Numeroase cercetări au constat în determinarea variaţiilor cantitative ale unui singur estrogen plasmatic şi în special ale E_3, dată fiind importanţa sa ca indice al activităţii unităţii feto-placentare. S-a constatat astfel că pînă în săptămîna a 32-a estriolemia creşte lent şi progresiv, după aceea creşte rapid şi intens, nivelul ridicat menţinîndu-se pînă înainte cu una-două săptămîni de naştere, cînd are loc o scădere semnificativă (29). Prin metoda radioimunologică s-a arătat că E_2 plasmatic creşte de la 4,5 µg/l la 16 săptămîni, la 14 µg/l la 35 de săptămîni, după care prezintă variaţii foarte mari de la o zi la alta (47).

Concentraţia plasmatică a estrogenilor prezintă importante variaţii nictemerale, media la prînz depăşind cu 15% pe aceea nocturnă, dar cu variaţii individuale foarte mari (26), variaţiile nictemerale ale E_2 s-au dovedit mai mari, comparativ cu cele ale E_3, valoarea medie la prînz fiind cu 30% mai mare decît aceea nocturnă (46).

Excreţia urinară de estrogeni în timpul sarcinii a fost studiată în special în privinţa celor trei estrogeni clasici (Fig. 34), cu toate că în urina gravidelor se găsesc în cantităţi crescute şi alţi compuşi estrogenici (α-cetoestrona, metoxiestrona, epiestrolul etc.), a căror importanţă fiziologică este încă nestudiată. Cea mai mare atenţie s-a acordat studiului estrioluriei, deoarece E_3 este estrogenul urinar cel mai abundent, reprezentînd 80—90% din totalul estrogenilor excretaţi în urină, iar variaţiile sale cantitative pot servi ca indiciu al stării fetale. Un studiu efectuat pe un mare număr de gravide a arătat că estrioluria creşte rapid la începutul sarcinii, între săptămînile a 24-a şi a 32-a creşterile sînt mai lente, iar în ultimele şase săptămîni are loc o creştere masivă (Fig. 34), probabil ca urmare a influenţelor fetale asupra metabolismului estrogenic (25), iar după naştere estrioluria cade rapid. Curbele excreţiei urinare de E_1 şi E_2 au un aspect similar, dar nivelurile lor sînt mult mai coborîte.

Cercetări minuţioase au precizat că legăturile dintre estriolurie şi starea funcţională a unităţii feto-placentare sînt extrem de complexe, formarea de E_3 depinzînd de precursorii furnizaţi parţial de către organismul matern prin metabolizarea E_1 şi E_2 în ficatul mamei, dar şi prin metabolizarea androgenilor via E_2 extraplacentar. De asemenea, s-a constatat că există variaţii ale estrioluriei de la o zi la alta pînă la 20% la 4/5 dintre gravide în ultimele 30 de săptămîni ale sarcinii (18). Variaţii ale estrioluriei produce şi corticosuprarenala maternă, după cum reiese din constatarea că la gravidele normale eliminările urinare de E_3 scad cu 50—90% după administrarea de dexametazonă — un inhibitor corticosuprarenalian — precum şi din studii efectuate la gravidele cu sindroame addisoniene, care au o estriolurie foarte scăzută. Tot astfel modificările fluxului sanguin renal şi ale filtrării glomerulare, prin influenţarea diurezei, pot determina modificări semnificative ale estrioluriei. În sfîrşit, o serie de medicamente, printre care ampicilina, antisepticele urinare, methenamina, fenolftaleina etc., exercită acelaşi efect asupra estrioluriei. Toate aceste constatări demonstrează că nivelul estrioluriei este un indiciu relativ al stării feto-placentare, importanţă pentru aprecierea prognosticului fetal avînd doar scăderile abrupte sau tendinţa de scădere progresivă a eliminărilor de E_3.

În lichidul amniotic se găsesc de asemenea estrogeni conjugaţi şi în special E_3. Valorile obţinute de diverşi autori sînt foarte diferite, atît din cauza variaţiilor individuale, cît şi a metodologiei de dozare, de aceea determinarea estrogenilor din lichidul amniotic nu reprezintă un indiciu utilizat pentru aprecierea stării fetale.

Acţiunile generale şi celulare ale estrogenilor sînt mai complexe comparativ cu acelea ale progesteronului, deoarece estrogenii reprezintă un grup de compuşi cu acţiuni fiziologice diferite, nu numai cantitativ, dar şi calitativ şi mai ales pentru că încă nu s-a precizat importanţa modificărilor de activitate suferite de diverşi estrogeni prin interconversiune.

Cercetările efectuate cu estradiol tritiat au arătat că hormonul injectat este captat cu predilecţie în celulele organelor ţintă (uter, vagin, glandă mamară etc.), declanşînd acţiunile sale specifice după interacţiunea cu receptorii specifici situaţi în membrana celulară şi/sau în citosol. După ce străbat membrana celulară estrogenii ajung în nucleu şi stimulează sinteza proteică, prin activarea sintezei de ARNm. Estrogenii mai exercită însă şi influenţe asupra unor sisteme enzimatice celulare, inclusiv a acelora care participă la energogeneză, măresc conţinutul celular în grupări sulfhidrilice şi în epinefrină. Un rol important în cadrul efectelor tisulare ale estrogenilor îl deţine eliberarea locală de histamină, demonstrată la nivelul uterului, dar prezentă probabil şi în alte ţesuturi.

Efectele estrogenilor asupra organelor-ţintă sînt descrise pe larg în capitolul „Estrogenii“. În timpul gravidităţii aceste efecte sînt influenţate însă în mare măsură de acţiunile fiziologice ale celorlalţi hormoni, care se descarcă în cantităţi crescute şi în special de progesteron. S-a demonstrat că cele mai multe efecte ale estrogenilor în timpul gravidităţii sînt intim corelate cu cele ale progesteronului, hormonii acţionînd la niveluri diferite, într-un lanţ complex de procese, de la fertilizarea şi implantarea oului pînă la declanşarea şi desfăşurarea travaliului.

Efectele morfogenetice, de stimulare a dezvoltării organelor aparatului genital şi a altor aparate şi sisteme care contribuie la evoluţia normală a sarcinii, sînt atribuite clasic estrogenilor, deşi s-au adus încă puţine probe pentru dovedirea rolului acestor hormoni în producerea lor (22).

Uterul — principalul organ ţintă al estrogenilor, din cauză că estrogenii, ca şi progesteronul, sînt secretaţi în mare măsură de către placentă şi acţionează direct şi în concentraţii mai ridicate la acest nivel — sub influenţă estrogenică suferă o serie de modificări caracteristice, printre care dezvoltarea deciduei, hipertrofia şi hiperplazia miometrului şi creşterea irigaţiei; de asemenea, se admite că la sfîrşitul sarcinii, sub efect estrogenic, este înlăturată acţiunea inhibitoare miometrială a progesteronului, explicînd astfel declanşarea travaliului normal. În sprijinul antagonismului cuplului hormonal estrogeni-progesteron asupra fibrelor miometriale sînt aduse rezultatele cercetărilor efectuate *in vitro* (4), care au arătat că sub influenţa unui exces de estrogeni creşte contractilitatea fragmentelor de uter, prin modificări ale potenţialului de membrană, inverse celor determinate de progesteron; de asemenea, în acelaşi sens pledează şi constatarea că administrarea estrogenilor în sarcinile avansate creşte activitatea contractilă şi sensibilitatea uterului la ocitocină. Dar determinările urinare şi sanguine, atît ale estrogenilor, cît şi ale progesteronului, nu au putut corela contractilitatea uterină de vreun anumit raport estro-progesteronic, nici în travaliul normal şi nici în travaliile apărute prematur.

Glanda mamară, un alt receptor estrogenic important, se dezvoltă progresiv în timpul sarcinii, sub influenţă concomitentă şi sinergică estro-progesteronică, aceşti hormoni fiind creditaţi cu o influenţă asupra maturării sistemelor secretorii. Cercetări mai recente duc însă la concluzia că rolul steroizilor sexuali ar fi doar secundar, ei fiind ineficienţi în lipsa prolactinei.

Efectele metabolice ale estrogenilor în timpul sarcinii sînt extrem de complexe, unele dintre ele fiind mai bine precizate. Astfel, aşa cum se relatează la capitolul „Metabolism“, estrogenii deţin roluri importante în reglarea bilanţului hidro-salin al gravidelor şi anume stimulează retenţia de sodiu, măresc hidrofilia tisulară, prin creşterea conţinutului şi a gradului de depolimerizare a acidului hialuronic din substanţa fundamentală a ţesutului conjunctiv, aceste modificări avînd un rol fundamental în producerea hipervolemiei, retenţiei hidrice şi a edemelor gravidice, instalării ramolirii colului uterin, relaxării articulaţiilor bazinului etc.

Estrogenii contribuie de asemenea la producerea unor modificări caracteristice ale spectrului proteinelor plasmatice, printre care menţionăm în special creşterea concentraţiei globulinelor vectoare şi a capacităţii lor de a lega hormonii, procese de mare importanţă pentru menţinerea în limite adecvate a concentraţiei acestor hormoni la nivelul organelor-ţintă. Excesul de estrogeni caracteristic sarcinii a fost incriminat şi în producerea leucocitozei gravidice, a anumitor modificări ale echilibrului fluido-coagulant (vezi capitolul respectiv), a vasodilataţiei cutanate (15) şi conjunctivale (45) şi a creşterii sensibilităţii centrilor respiratori la excitanţii lor fiziologici (50), efect datorat, după alţi autori, progesteronului (28). Dealtfel, puţine modificări ale sarcinii nu au fost atribuite acţiunii estrogenilor, dar în general dovezile aduse sînt încă neconvingătoare.

Fiziopatologia secreţiei de estrogeni

Variaţiile secreţiei estrogenice şi mai ales importanţa lor patogenetică în diverse complicaţii ale sarcinii sînt extrem de greu de interpretat, din cauza metodelor curente de dozare a estrogenilor în sînge şi urină, care nu permit a preciza nici măcar dacă, în anumite stări patologice conexe sarcinii, estrogenii produşi şi excretaţi diferă doar cantitativ sau şi calitativ de cei din sarcina normală. Dificultăţi în interpretarea secreţiei de estrogeni creează şi faptul că nu se poate investiga concentraţia estrogenică la nivelul principalului organ-ţintă, care este uterul, concentraţie mult superioară, şi, probabil, adeseori neconcordantă cu nivelul estrogenemiei şi al estrioluriei — obişnuit singurii indici pe baza cărora se apreciază secreţia estrogenilor.

Din datele menţionate înainte a reieşit că după primele săptămîni de sarcină, perioadă în care estrogenii sînt sintetizaţi de către corpul galben gestaţional, sinteza estrogenică este preluată progresiv de placentă. Spre deosebire de ovare şi de corticosuprarenale, placenta nu poate sintetiza estrogeni decît din precursori hormonali de provenienţă maternă şi fetală. Principalul precursor, furnizat atît de mamă cît şi de făt este DHEAS, din care placenta sintetizează în special E_1 şi E_2 şi doar în mică măsură E_3, acest estrogen provenind în cea mai mare parte din 16-DHEAS, hidroxilat în special în ficatul fetal. Pe baza acestor date de fiziologie a sintezei estrogenice tulburările secreţiei placentare de estrogeni se pot clasifica în trei mari grupe, şi anume: tulburări prin aportul unor cantităţi inadecvate de precursori estrogenici, tulburări prin modificări cantitative sau calitative ale ţesutului placentar şi, în sfîrşit, tulburări prin alterări ale fluxului sanguin utero-placentar.

Variaţiile aportului de precursori estrogenici

Cantitatea de estrogeni sintetizată de placentă este condiţionată în primul rînd de aportul de precursori hormonali materni şi fetali, variaţiile sintezei acestora putînd influenţa corespunzător sinteza estrogenică.

Excesul de precursori materni este uneori consecinţa administrării prelungite a unor mari cantităţi de androgeni. Obişnuit, în aceste condiţii creşterile estrogenilor sînt mici, pentru că atît testosteronul cît şi alţi androgeni sînt convertiţi doar în mică măsură în precursori estrogenici. Alteori, excesul de precursori şi excreţii crescute de estrogeni însoţite de virilizare sînt determinate de tumori ovariene secretante de androgeni. În sfîrşit, administrarea la gravide a unor cantităţi mari de ACTH, care stimulează secreţia corticosuprarenaliană, atît de cortizol, cît şi de androgeni, activează concomitent şi sinteza de precursori şi de estrogeni. Administrarea de ACTH măreşte excreţia urinară de E_1, E_2 şi mai ales de E_3 (39), dar nu şi dacă hormonul s-a injectat după moartea fătului, iar administrarea de metiraponă, care măreşte secreţia de ACTH şi consecutiv sinteza de cortizol prin blocarea 11 β-hidroxilării, produce mici creşteri ale estrioluriei în sarcinile normale, dar nu şi în cele cu feţi anencefali. Din aceste date rezultă că precursorii materni (pregnenolon, pregnenolon-sulfat etc.), a căror producere este stimulată de ACTH, necesită străbaterea placentei şi o corticosuprarenală fetală intactă, pentru a fi convertiţi în precursori din care placenta să sintetizeze estrogeni. Cei mai mulţi autori menţionează că administrarea de ACTH la gravide este urmată de creşterea sintezei estrogenilor, dar s-au obţinut şi rezultate inverse. Probabil că această divergenţă este consecinţa concentraţiilor diferite de cortizol realizate consecutiv administrării de ACTH, în cazul în care se descarcă în cantităţi crescute, cortizolul străbătînd placenta şi inhibînd sinteza de precursori de către corticosuprarenala fetală.

Excesul de precursori fetali poate fi determinat de afecţiuni corticosuprarenaliene şi hepatice. Astfel, hiperplazia congenitală corticosuprarenaliană, produsă prin anumite defecte enzimatice, dintre care unele determină hipersecreţie de androgeni, se însoţeşte de eliminări crescute de estrogeni prin urina maternă; de asemenea, leziunile hepatice severe ale fătului pot altera 16α-hidroxilarea şi, ca urmare, dacă corticosuprarenala este intactă, placenta va primi mai puţin 16α-OHDHEAS şi mai mult DHEAS, ceea ce va determina scăderea secreţiei de E_3, cu creşterea concomitentă a E_1 şi E_2 (39). Asemenea modificări au fost observate în cazul unui făt cu hepatită cu celule gigante şi ciroză.

Deficitul de precursori materni poate fi consecinţa supresiunii funcţionale corticosuprarenaliene, consecutiv administrării îndelungate de ACTH. Influenţa asupra sintezei placentare de estrogeni va fi cu atît mai redusă cu cît sarcina este mai avansată, dată fiind scăderea progresivă a importanţei precursorilor materni pentru sinteza placentară de estrogeni. Aprecierea efectelor supresiunii corticosuprarenaliene materne prin corticoizi asupra sintezei placentare de estrogeni nu se poate face, deoarece aceşti hormoni străbat placenta şi, deci, exercită acelaşi efect supresiv şi asupra secreţiei fetale de ACTH şi corticoizi. În sarcinile cu feţi anencefali administrarea de dexametazonă determină scăderea ratei de sinteză a DHEAS şi a E_3, dar nu şi excreţia urinară de E_2, dovedind că în sarcina avansată corticosuprarenala maternă are o contribuţie importantă în sinteza de E_2, dar nu şi a celei de E_3 (39). Conform datelor menţionate înainte, insuficienţa corticosuprarenală sau andrenalectomia bilaterală maternă în sarcinile avansate ar trebui să scadă excreţia urinară de E_3 cu 10% şi să reducă la jumătate eliminările de E_1 şi E_2. Înaintea introducerii terapiei de substituţie aceste paciente rămîneau gravide foarte rar şi prezentau o mare incidenţă a avorturilor şi naşterilor premature, iar după introducerea corticoterapiei ele duc sarcina la termen fără incidente. Cercetări efectuate pe gravide adrenalectomizate bilateral, care primeau doze adecvate de cortizol şi DOCA, au arătat că DHEAS urinar era foarte scăzut, iar spre sfîrşitul sarcinii excreţia de E_1, E_2 şi E_3 era aproape jumătate faţă de valorile gravidelor normale (11), ceea ce dovedeşte că în sarcina avansată corticosuprarenala maternă contribuie cu aproximativ jumătate din precursorii din care placenta sintetizează estrogenii, inclusiv E_3. Aceste rezultate sînt discutabile, deoarece corticoizii administraţi mamei trec şi în organismul fetal şi inhibează axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian şi, consecutiv, producţia de precursori estrogenici.

Deficitul de precursori fetali poate fi produs fie de alterări morfo-funcţionale corticosuprarenaliene, fie de leziuni hepatice grave. Supresiunea corticosuprarenalei fetale prin administrarea de corticoizi direct fătului a fost descrisă cu ocazia exsanguinotransfuziilor efectuate pentru eritroblastoză. Dar, aşa cum s-a menţionat înainte, şi administrarea de corticoizi la mamă poate determina supresiunea corticosuprarenalei fetale şi, consecutiv, scăderea sintezei de precursori estrogenici. Astfel, la un lot de gravide care primeau prednison s-a constatat scăderea eliminărilor urinare materne de E_1 ,E_2 şi E_3, iar în sîngele cordonal, scăderi ale DHEAS şi ale 16α-OHDHEAS (39), demonstrînd că producerea de precursori estrogenici de către corticosuprarenala fetală depinde de ACTH şi poate fi deci inhibată de un exces de corticoizi.

Atrofia sau hipotrofia corticosuprarenalei, prezentă constant la anencefali, inconstant la hidrocefali, dar observată şi în alte stări patologice fetale (leziuni cerebrale, eritroblastoză etc.) sau materne (gestoze), reprezintă o altă cauză de deficit de precursori estrogenici. Cele mai multe cercetări au fost efectuate la anencefali, la care hipofiza nu descarcă ACTH din cauza lipsei hipotalamusului şi, ca urmare, „zona fetală“ a corticosuprarenalei este atrofiată, ceea ce are ca rezultat scăderea extremă a concentraţiei DHEA, DHEAS, DHEA total, 16α-OHDHEA, 16 α-OHDHEAS în sîngele fetal. Administrarea de DHEAS mamei, sau injectarea sa în lichidul amniotic, determină creşteri ale nivelului estrogenilor, dovedind că activitatea placentară este normală; de asemenea, *in vitro* activitatea sulfatazei şi cea a 3 β-hidroxidehidrogenazei placentare s-au dovedit normale, ca şi capacitatea ficatului de a sintetiza 16 α-OHDHEA din DHEA. Aceste constatări dovedesc că scăderea sintezei estrogenilor în sarcini cu anencefali este consecinţa incapacităţii corticosuprarenalei fetale atrofice de a sintetiza precursori estrogenici.

Insuficienţele corticosuprarenaliene, în afara celor prin scăderea ACTH sau prin atrofie adrenaliană, precum şi hiperplazia corticosuprarenaliană datorată deficitului 17α-hidroxilazei, se însoţesc de sinteza unor cantităţi reduse de C_{19}—steroizi (precursori estrogenici) şi de scăderea sintezei de estrogeni, care însă nu impietează asupra evoluţiei sarcinii şi travaliului.

Aplazia corticosuprarenaliană bilaterală, fără leziuni ale creierului, hipofizei sau ficatului, se însoţeşte de excreţii foarte scăzute de E_3, mai mici decît la anencefali, ceea ce arată că suprarenala atrofică a anencefalului produce încă mici cantități de precursori estrogenici.

Insuficiența hepatică prin ciroză determină de asemenea eliminări urinare scăzute de E_3, din cauza alterării funcției hepatice de 16—hidroxilare, concomitent cu creşterea eliminărilor urinare materne de E_1 şi E_2.

Toate cauzele scăderii sintezei estrogenice prin diminuarea producerii de precursori, menționate anterior, sînt extrem de rare şi de cele mai multe ori nu se poate preciza la naştere cauza hipoestrogeniei.

Modificări cantitative sau calitative placentare

Placenta sintetizează estrogeni în special din C_{19}—steroizii sulfoconjugați, după deconjugarea lor şi aromatizarea steroizilor neutri. În condițiile unui aport adecvat de precursori estrogenici, cantitatea de estrogeni sintetizată de placentă va depinde exclusiv de masa de țesut placentar funcțional şi de integritatea echipamentului enzimatic al placentei.

— Modificările masei de țesut placentar sînt greu de corelat cu producția estrogenică, deşi s-a arătat că placentele sub 300 g se însoțesc de eliminări scăzute de estrogeni în 84,7% din cazuri, în timp ce placentele peste 500 g prezintă anomalii ale secreției de estrogeni numai în 22% (18). Greutatea placentară reprezintă însă un indice prea grosolan pentru aprecierea masei placentare funcționale, mai ales că în cazul scoaterii din funcție a unor zone placentare, prin infarctizare, alte zone placentare se hipertrofiază şi funcționează în exces. Dealtfel, aceeaşi remarcă este valabilă şi pentru corelațiile dintre greutatea placentară şi starea nutrițională a nou-născutului, afirmația că dismaturitatea este consecința insuficienței placentare cronice fiind contrazisă de constatarea că nu rareori dismaturii au o placentă care nu se deosebeşte de aceea a nou-născuților normali (a se vedea capitolul intitulat „Transferul nutritiv materno-fetal").

— Modificările echipamentului enzimatic placentar sînt o cauză rară de tulburare a sintezei estrogenice, dintre enzimele care intervin în aceste procese (sulfataza, 3β-hidroxidehidrogenaza şi Δ^4 — Δ^5-izomeraza, 17 β-hidroxidehidrogenaza şi sistemul de aromatizare) fiind cunoscute doar cîteva cazuri de deficiențe ale sulfatazelor şi ale sistemului de aromatizare.

Deficitul sulfatazelor poate fi datorat inhibiției sau absenței enzimatice. Cercetări *in vitro* au demonstrat că pregnenolonsulfatul, anumiți C_{21}-steroizi (progesteronul şi cortizolul), precum şi produşii rezultați consecutiv acțiunii sulfatazei, exercită efecte inhibitoare asupra acestei enzime, controlînd astfel, prin *feed-back*, rata sintezei lor. Probabil că un asemenea mecanism există şi pentru controlul hidrolizei 16α-OHDHEAS (17). Deşi inhibiții ale sulfatazelor printr-un asemenea mecanism nu au fost încă descrise în clinică, se poate presupune că ar fi prezente în cazul unui aport excesiv placentar de precursori estrogenici de proveniență maternă sau fetală; situații inverse sînt prezente în sarcinile cu anencefali, la care aportul redus de precursori este urmat de stimularea activității sulfatazei placentare, care nu poate însă compensa aportul foarte scăzut şi, ca urmare, sinteza şi excreția de estrogeni, în special E_3, sînt foarte diminuate.

Absența sulfatazei placentare, afecțiune extrem de rară sau poate doar insuficient căutată, este caracterizată prin excreții minime de estriol (5% din cantitățile de la o gravidă normală) şi scăderi corespunzătoare ale excreției de E_1 şi E_2, iar în sîngele cordonal concentrații normale de DHEAS şi uşor crescute de 16α-OHDHEAS. Injectarea de DHEA la mamă măreşte de trei ori excreția urinară de estrogeni a gravidei, în schimb DHEAS injectat direct fătului sau în lichidul amniotic nu a influenţat estrogenuria, iar *in vitro* placenta s-a dovedit că poate converti DHEA în E_1 şi E_2, dar nu şi DHEAS. Pacienta studiată a avut şapte sarcini, primele cinci terminate normal la 38 de săptămîni, una avortată la 22 de săptămîni şi ultimele două terminate la 42 de săptămîni prin moartea inexplicabilă a fătului în uter. Desfăşurarea normală a naşterii la primele cinci sarcini arată că deficitul de estrogeni nu a împiedicat desfăşurarea normală a travaliului (16).

Deficitul complexului enzimatic de aromatizare, care converteşte C_{19}-steroizii (testosteron şi androstendion) şi 16α-hidroxiderivaţii lor în estrogeni, este de asemenea o cauză rară placentară de alterare a sintezei estrogenice. Deşi s-au efectuat o serie de cercetări, nu s-a precizat încă mecanismul de reglare a acestui complex enzimatic, deoarece producţia de NADPH, respectiv rata reducerii sale sub acţiunea glucoză-6-fosfatdehidrogenazei, nu s-a dovedit a fi principalul reglator al ratei aromatizării, aşa cum susţineau unii autori. Cercetări *in vitro* efectuate comparativ cu placente de la gravide normale şi de la cele cu gestoze — complicaţie a sarcinii caracterizată prin sinteza şi excreţia unor cantităţi scăzute de estrogeni — nu au demonstrat diferenţe în privinţa capacităţii de aromatizare după adăugarea unui sistem care furnizează NADPH, în condiţiile unor cantităţi adecvate de precursori (testosteron, androstendion, 19-hidroxiandrostendion). Studiul conversiei ^{14}C-testosteronului în ^{14}C-estronă în placentele de la sarcini complicate cu malnutriţie fetală intrauterină sau cu diabet a arătat că, în timp ce capacitatea de aromatizare a placentelor de la pacientele cu malnutriţie fetală intrauterină era crescută şi adăugarea de NADPH determina o creştere suplimentară, placentele diabeticelor au avut capacitatea de aromatizare la limita inferioară a normalului, neinfluenţată de adăugarea de NADPH. Cît priveşte secreţia de estrogeni la diabetice (apreciată pe baza eliminărilor urinare), era obişnuit normală, deoarece capacitatea estrogenogenetică, diminuată pe unitatea de greutate, era compensată de creşterea dimensiunilor placentare, în timp ce la gravidele cu malnutriţie fetală intrauterină compensarea era întotdeauna insuficientă şi ca urmare producţia de estrogeni era scăzută.

Modificări ale fluxului sanguin utero-placentar

Fluxul sanguin prin spaţiul intervilos influenţează semnificativ rata sintezei placentare de estrogeni, atît prin modificarea aportului de precursori hormonali materni, care diminuează sinteza de E_1 şi E_2 fără a o modifica semnificativ pe aceea de E_3, cît şi prin controlul descărcării de estrogeni placentari în circulaţia maternă, fără a influenţa obligatoriu şi rata sintezei lor. În cursul diminuării fluxului sanguin utero-placentar, ca de pildă în gestoze, deşi concentraţiile uterină şi fetală de estrogeni sînt normale, concentraţiile în sîngele matern şi urină sînt diminuate. Separarea parţială a placentei realizează condiţii asemănătoare, deoarece zonele de schimb dintre mamă şi placentă sînt diminuate şi, ca urmare, se produc scăderi corespunzătoare ale estrioluriei.

Dacă în timpul sarcinii se ajunge doar rareori la creşteri uşoare ale secreţiei de estrogeni, în schimb multiple complicaţii gestaţionale produc diminuări ale sintezei acestor hormoni, a căror semnificaţie patologică nu este cunoscută. Evidenţiate prin scăderea eliminărilor urinare de estrogeni şi în special de estriol (care reprezintă între 80 şi 90% din totalul estrogenilor urinari), aceste scăderi reprezintă un indice util pentru urmărirea stării fătului. Concluzia reiese din numeroase cercetări, dintre care menționăm o statistică efectuată pe un lot de peste 400 de gravide cu complicații grevate de o mare mortalitate perinatală, care arată că în cele 16 cazuri soldate cu moartea intrauterină a fătului eliminările urinare de estrogeni au fost scăzute în 75% din cazuri, în timp ce printre gravidele cu eliminări estrogenice normale s-a produs un singur caz de moarte a fătului în uter (20). De aceea, dozarea eliminărilor urinare de estrogeni și, în special estrioluria, sînt solicitate în diverse complicații ale sarcinii, recunoscute a reprezenta un mare risc pentru viața fătului, printre care: dismaturitatea, postmaturitatea, hipertensiunea arterială în special evoluînd în cadrul gestozelor tardive, moartea repetată a feților în uter de cauză necunoscută, diabetul zaharat, izoimunizările Rh, *placenta praevia* etc. Rezultatele obținute nu sînt însă întotdeauna concordante (10).

Sarcinile cu feți dismaturi nu se însoțesc constant de eliminări estrogenice diminuate, deși riscul morții intrauterine a fătului s-a dovedit a fi mai mare în cazurile cu estrogenurie scăzută (20).

Sarcinile prelungite prezintă, după săptămîna a 40-a, eliminări estrogenice în platou, iar nivelurile subnormale sau în scădere sînt un indice de risc fetal. Variațiile observate sînt însă considerabile, iar semnificația lor clinică rămîne încă necunoscută.

Gestozele tardive sînt caracterizate prin diminuarea eliminărilor estrogenice, cu atît mai accentuată cu cît evoluția este mai gravă, deși uneori s-au constatat și niveluri apropiate de cele normale. Cu toate acestea se pare că ar exista o corelație pozitivă între nivelul estrogenuriei și prognosticul fetal, după cum reiese dintr-un studiu efectuat pe 73 de cazuri cu eliminări estrogenice normale fără nici un făt mort în uter, comparativ cu 30 de cazuri cu hipoestrogenurie și șapte morți perinatale (30). Alte studii au semnalat însă morți fetale intrauterin și în cazuri cu eliminări estrogenice normale (3).

Amenințarea morții fătului în uter determină de cele mai multe ori scăderi ale eliminărilor urinare de estrogeni, dar uneori diminuarea estrioluriei este consecința unor afecțiuni care nu reprezintă nici un pericol pentru viața fătului și evoluția sarcinii (anencefalie, hipoplazie adrenaliană, deficit de sulfatază etc.), iar alteori excreția de estrogeni poate fi normală pînă după moartea fătului.

Diabetul zaharat necomplicat nu influențează obișnuit eliminările urinare de estrogeni, dar cînd aceste eliminări sînt scăzute s-a observat și o mortalitate perinatală ridicată. Prezența unui mare număr de rezultate fals-pozitive sau fals-negative scade mult valoarea determinării estrioluriei pentru aprecierea stării fetale.

Incompatibilitatea Rh determină scăderi ale eliminărilor de estrogeni doar cînd fătul este foarte lezat.

Hemoragiile *ante partum* prin decolări placentare produc diminuări ale estrogenuriei, deși nivelul acestora este doar un indiciu relativ al gravității leziunilor placentare, deoarece în cele mai multe cazuri severe de *abrubtio placentae*, cu moarte imediată a fătului, s-a constatat că nivelul estrogenuriei era normal, în timp ce în cazuri mai ușoare estrogenuria era diminuată.

Rezultatele menționate demonstrează că variațiile eliminărilor de estrogeni nu au valoare diagnostică în nici una dintre complicațiile gestaționale enumerate și nici nu pot delimita durata gestației. Cu toate acestea, determinările estrogenuriei, efectuate după stabilirea diagnosticului obstetrical și interpretarea rezultatelor obținute în corelație cu datele clinice, s-au dovedit utile pentru dirijarea conduitei terapeutice în funcție de starea fetală. Dată fiind însă existenţa unor variaţii zilnice foarte mari ale estrogenuriei (în 92% din cazuri pînă la 30% şi în 81% pînă la 20%) (18), determinările trebuie repetate cîteva zile succesiv, iar conduita trebuie bazată pe tendinţa modificării eliminărilor urinare, scăderea lor semnalînd obişnuit ameninţarea vieţii fetale şi impunînd o atitudine terapeutică activă şi imediată.

Androgenii

Androgenii, deşi sînt strîns corelaţi cu ceilalţi hormoni sterolici, s-au bucurat de o atenţie mai redusă în timpul gravidităţii şi, de aceea, rolurile lor sînt încă insuficient precizate. În capitolele respective, la bărbat şi la femeie sînt prezentate pe larg date asupra structurii, metabolismului şi efectelor fiziologice ale androgenilor şi, de aceea, nu vom mai reveni asupra lor.

În afara sarcinii androgenii sînt sintetizaţi de ovare (40%) şi corticosuprarenale (60%), iar în timpul sarcinii, în afara acestor surse, intervine şi placenta, care probabil, într-o anumită perioadă, ajunge să controleze în mare parte şi sinteza acestor hormoni. Androgenii sînt precursori obligatorii ai sintezei de estrogeni, la negravide contribuind la producerea a 20—30% din estrogenii sintetizaţi zilnic, iar la gravide această cotă nefiind încă determinată.

La negravide androgenii sînt transformaţi şi în progesteron şi este de presupus că acest mecanism funcţionează şi chiar se amplifică în timpul sarcinii, androgenii reprezentînd o importantă sursă suplimentară de progesteron, mai ales atît timp cît funcţionează corpul galben gestaţional, la nivelul căruia are loc procesul de conversiune.

Cercetări asupra producţiei de androgeni în timpul sarcinii s-au efectuat prin dozarea în sînge a celor trei androgeni principali (testosteronul, androstendionul şi DHEA) şi a principalilor lor metaboliţi urinari.

Concentraţiile sanguine ale androgenilor cresc progresiv încă din a noua săptămînă de sarcină, ajungînd la termen la valoarea testosteronului de 114 ng/100 ml, faţă de 49 ng la negravide, iar aceea a androstendionului la 249 ng/100 ml, faţă de 181 ng; în schimb, concentraţia DHEA a fost de 363 ng faţă de 502 ng/100 ml, scădere datorată utilizării intense a acestui metabolit pentru sinteza placentară a estrogenilor (32, 35).

Androgenii, ca şi ceilalţi hormoni steroizi, circulă în sînge în cea mai mare parte legaţi de proteinele vectoare (SHBG, CBG şi albumină), a căror concentraţie sanguină creşte foarte mult în timpul sarcinii sub efect estrogenic. De aceea, cu toate că androgenii sînt crescuţi, gravidele nu prezintă semne de virilizare, deoarece cota de testosteron şi de DHEA nelegată de proteine este doar jumătate din aceea de la negravide, iar androstendionul liber este ceva mai crescut.

Excreţia urinară de androgeni nu prezintă modificări semnificative în timpul gravidităţii, fiind în medie de 12,9 ± 9,2 μg/24 de ore pentru testosteron şi de 16,1 ± 16,2 μg/24 de ore pentru epitestosteron. S-a remarcat însă că gravidele cu feţi de sex masculin elimină prin urină cantităţi mai mari de androgeni (în medie 17,3 ± 8,9 μg/24 de ore), comparativ cu cele care au feţi de sex feminin (în medie 6,4 ± 4,8 μg/24 de ore), deşi concentraţiile sanguine ale androgenilor nu prezentau diferenţe semnificative (37). Această diferenţă se datoreşte secreţiei de androstendion şi testosteron de către testiculul fetal, proces evidenţiat la feţi între 9 şi 24 de săptămîni, sau transformării progesteronului în 17-hidroxiprogesteron şi apoi în androstendion şi testosteron.

Acţiunile generale şi celulare ale androgenilor, prezentate detaliat în capitolele respective, pot fi grupate în antifeminizante, deci antagoniste estrogenilor, şi pseudogestaţionale, deci asemănătoare celor ale progesteronului. Dintre efectele mai importante ale androgenilor, care ar putea avea importanţă în timpul gravidităţii, menţionăm în special pe cele uterine, caracterizate prin stimularea proliferării endometriale, deprimarea contractilităţii şi a irigaţiei uterine (efecte asemănătoare celor progesteronice, dar mult mai slabe), inhibarea mamogenezei (efect antiestrogenic), dar potenţarea efectelor progesteronice de stimulare a proliferării componentelor acinare, deprimarea activităţii adenohipofizei, corticosuprarenalei şi tiroidei, stimularea intensă a anabolismului protidic etc. În condiţii obişnuite este probabil ca aceste efecte să aibă o importanţă minoră, deoarece cota de androgeni liberi este diminuată şi, ca atare, excesul de androgeni sintetizat serveşte probabil doar ca substrat pentru sinteza de estrogeni.

Fiziopatologia secreţiei de androgeni

Variaţiile secreţiei de androgeni în timpul gravidităţii sînt încă puţin studiate. Se cunoaşte doar că în anumite tumori ovariene virilizante secreţia de androgeni este mult crescută (a se vedea „Fiziopatologia secreţiei estrogenice").

Bibliografie selectivă

1. BAGRAMIAN E. R. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 10, 3.

2. BAGRAMIAN E. R., LIUBIMOVA A. I., AFANASIEVA V. M. — *Akush. i Ginek.* 1975, *51*, 7, 20.

3. BJORO K. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1972, supl. 161, 1—47.

4. BOTELLA LLUSIA J. — Endocrinology of woman, Ed. W.B. Saunders, Filadelfia, Londra, Toronto, 1973.

5. BOLTÉ E., MANCUSO S., ERIKSON G., WIGVIST N., DICZFALUSY E. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1964, 45, 535, 560, şi 576.

6. BROWN J. B. — *Lancet*, 1956, I, 704.

7. BROWN C. H., SAFFAN B. D., HOWARD C. M., PREEDY J. R. — *J. clin. Invest.*, 1964, *43*, 295.

8. CASSMER O. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1959, *32*, supl. 45.

9. CHANG M. C., YANIMAGHICHI R. — *J. exper. Med.*, 1963, *154*, 173.

10. CHARD T. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1974, *1*, 1, 85.

11. CHARLES D., ISMAIL A. A., LORAINE J. A. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1971, *78*, 41.

12. DICZFALUSY E. — În vol.: „The foeto-placental unit" (sub red. Peneth A. şi Fenzi C.), Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1969, p. 65.

13. DICZFALUSY E., BORELL K. — *J. clin. Endocr.*, 1961, *21*, 1 119.

14. EDGREN R. A., ELTON R. L., CALHOUN D. W. — *J. Reprod. Fertil.*, 1961, *2*, 98.

15. EDWARDS E. A., DUNTLEY S. Q. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1949, *57*, 501.

16. FLEIGNER J. R., SCHINDLER L., BROWN J. B. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1972, ***79***, 810.

17. FRANCE J. T., SEDDON R. J., LIGGINS G. C. — *J. clin. Endocr.*, 1973, *36*, 1.

18. FRANDSEN V. A., STAKEMAN G. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1961, *38*, 383.

19. GURPIDE E., SCHWERS J., WELCH M.T., VAN DE WIELE R.L., LIEBERMAN S. — *J. clin. Endocr.*, 1966, *26*, 1 355.

20. HEYS R. T., SCOTT J. S., OAKEY R. E., STITCH S.R. — *Obstet. and Gynec.*, 1969, *33*, 390.

21. HOBROVA J., NOVAK M. — *Endocrinology*, 1967, *51*, 366.

22. HYTTEN F. C., LIND T. — Paramètres biologiques de la grossesse, Ciba-Geigy Ltd., Basel, 1974.

23. ILIN I. V., BARKHATOVA T. P., DANSKOVA L.V. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 11, 20.

24. KLOPPER A., MICHIE E. A. — *J. Endocr.*, 1956, *13*, 63.

25. KLOPPER A., BILLEWICZ W. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1963, *70*, 1 024.
26. KLOPPER A., WILSON G., COOKE L. — *J. Endocr.*, 1969, *43*, 295.
27. LORIAUX D. L., RUDER H.J., KNAB D.R., LIPSETT M.B. — *J. clin. Endocr.*, 1972, *35*, 887.
28. LYONS H. A., ANTONIO R. — *Trans. Ass. Amer. Phycns.*, 1959, *72*, 173.
29. MacDONALD P. J., SÜTERI P. K. — În vol.: „Estrogen assays in clinical medicine“ (sub red. Paulsen C.A.), University of Washington Press, 1965, 251.
30. MacLEOD S. C., BROWN J. B., BEISCHER N.A., SMITH M.A. — *N.Z. J. Obstet. Gynec.*, 1967, *7*, 25.
31. MARCUS G. J., SHELESNYAK M. C. — *Endocrinology*, 1967, *8*, 1 028.
32. MIZUNO M., LOBOLSKY J., LLOYD C.W., KOBAYASKI T., MARASANA Y. — *J. clin. Endocr.*, 1968, *28*, 1 133.
33. NICHOLS J., LESCURE O. L., MIGEON C.J. — *J. clin. Endocr.*, 1958, *18*, 444.
34. PEARLMAN W. H., CRÉPY O., MURPHY M. — *J. clin. Endocr.*, 1967, *27*, 1 012.
35. RIVAROLA M. A., FOREST M. G., MIGEON C. J. — *J. clin. Endocr.*, 1968, *28*, 34.
36. RYAN K. J. — *J. biol. Chem.*, 1959, *234*, 268 şi 2 006.
37. SCHOLLBERG K., SEILER E., HOLTORFF J. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1969, *60*, 579.
38. SHEARMAN R. P. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1959, *66*, 1.
39. SMITH O. W. — *Endocrinology*, 1960, *67*, 698.
40. SMITH O. W. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1966, supl. 104, 1—31.
41. SMITH G. V., SMITH O. W. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1940, *39*, 405.
42. SOLOMON S., WANTABE M., DOMINGUEZ O. V., GRAY M. J., MECKES C. I., SIMS E. A. — În vol.: „Meeting on biological and chemical aspects of placental steroidogenesis“ (sub red. Polvoni F. şi Bompiani A.), Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1964.
43. STONE G. M., BAGGET B. — *Steroids*, 1965, *6*, 277.
44. TACCHI D. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1960, *67*, 966.
45. TOWNSLEY J. D., GARTMAN L.J., CRYSTLE C. D. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1973, *135*, 830.
46. TULCINSKY D., KORENMAN G. G. — *J. clin. Invest.*, 1971, *50*, 1 420.
47. VENNING E. H., SYBULSKI S., POLLAK W. E., RYAN R. J. — *J. clin. Endocr.*, 1969, *19*, 1 486.
48. VILLEE D. B. — *New Engl. J. Med.*, 1969, *281*, 533.
49. WILBRAND U., PORATH CH., MATTHAES P., JASTER R. — *Arch. Gynäk.*, 1959, *191*, 507.

B. Hormonii proteici

Cercetări recente au permis izolarea şi studierea a o serie de hormoni proteici sintetizaţi de către placentă. S-a precizat că placenta sintetizează, din precursori de provenienţă maternă şi fetală, cîţiva hormoni proteici cu acţiuni similare celor adenohipofizari, şi anume: o gonadotropină cu acţiuni luteotrofice (HCG), un hormon cu acţiuni lactogenice şi somatotrope (HPL) şi o tirotropină (HCT). Cu toate că unii autori au susţinut că placenta secretă şi o corticotropină, existenţa unui asemenea hormon nu a fost confirmată, hormonul nefiind necesar, deoarece corticosuprarenala gravidelor secretă cantităţi ridicate, atît de cortizol, cît şi de aldosteron (24). În sfîrşit, deşi nu exclusiv, placenta secretă şi relaxina, un complex hormonal polipeptidic cu acţiuni relaxante simfizare şi uterine.

Gonadotropina corionică umană

Gonadotropina corionică umană (HCG = *Human Chorionic Gonadotropin)* a fost descoperită încă acum 50 de ani în urina şi serul gravidelor, prin proprietatea acestor lichide biologice de a determina estrul dacă sînt injectate la rozătoare (testul Ascheim-Zondek). Denumită iniţial prolan şi considerată a fi de origine hipofizară, ulterior s-a precizat că HCG este unul dintre hormonii proteici sintetizaţi de către placentă. Sediul sintezei HCG este reprezentat, probabil, de către celulele Langhans ale citotrofoblastului, după cum reiese din corelaţia dintre numărul acestor celule şi producţia de HCG (3). Studii de imunofluorescenţă au dovedit însă prezenţa hormonului în mari cantităţi în sinciţiotrofoblast şi epiteliul amniotic, fapt considerat de unii autori ca o dovadă că aceste structuri ar fi sediul sintezei de HCG; mai probabilă este ipoteza că hormonul ar fi doar stocat în aceste structuri, pentru a putea fi mai uşor descărcat în circulaţia maternă (7).

Cantitatea de HCG secretată de către placentă este apreciată diferit de diverşi autori, din cauza metodologiei de studiu utilizate (4), dar se poate descrie un *pattern* asemănător, placentar, seric şi urinar. Conţinutul placentar în HCG creşte rapid, atingînd un maximum în lunile a doua—a treia (600 U.I./g placentă umedă), iar după luna a patra cade brusc (sub 20 U.I./g), modificări reflectate de concentraţia serică şi urinară a hormonului. Dozările sanguine permit evidenţierea HCG începînd din ziua a şasea de sarcină, din a 40-a zi are loc o creştere rapidă a concentraţiei hormonale, atingînd nivelul maxim la aproximativ 60 de zile, apoi se produce o cădere abruptă în jurul zilei a 80-a şi, ulterior, concentraţia se menţine la un nivel scăzut pînă la naştere, cu excepţia unei creşteri uşoare în săptămînile 36—40 (Fig. 33) (15). Variaţiile cantitative individuale ale hormonului sînt foarte mari, sarcinile gemelare se însoţesc de valori mai crescute de HCG, comparativ cu cele unice (9), iar sarcinile cu feţi de sex feminin prezintă concentraţii serice mult mai ridicate, comparativ cu cele cu feţi de sex masculin (22). Hormonul probabil că se descarcă preferenţial în circulaţia maternă, dar nu s-a precizat încă raportul dintre cota secretată în sîngele matern şi în cel fetal, după cum nu se cunoaşte nici rata de distrugere a hormonului în organismul matern şi în cel fetal. Excreţia urinară a HCG, reprezentînd aproximativ 10% din cantitatea totală de hormoni proteici secretată de placentă (7), prezintă de asemenea mari variaţii individuale, descriind o curbă asemănătoare celei a concentraţiei serice. Hormonul poate fi dozat în urină după 7—20 de zile de sarcină, prezenţa sa urinară constituind baza celor mai multe teste biologice de diagnostic precoce al sarcinii. În momentul vîrfului secretor cantitatea de gonadotropină corionică eliminată zilnic în urină variază între 20—500 K.U., în ultimele două trimestre scade la 5—10 K.U., iar după naştere eliminările urinare rămîn pozitive încă aproximativ o săptămînă, pînă ce hormonul este eliminat total prin *clearance* renal. HCG prezent în urină apare a conţine multiple situsuri pentru activitatea biologică şi imunologică, de aceea unii autori îl consideră ca un complex hormonal multivalent, care nu se ştie încă dacă este identic cu hormonul secretat de placentă (13).

Ca structură biochimică, HCG este o glicoproteină, fracţiunea glucidică reprezentînd aproximativ 33% din greutatea moleculară a hormonului şi conţinînd galactoză, hexozamină şi o mare proporţie de acid sialic (1). S-a precizat că HCG este constituit din două subunităţi, α şi β, unite între ele prin legături noncovalente (6), prima cu greutate moleculară de aproximativ 18 000, cealaltă de 28 000. Lanţurile α ale HCG sînt suficient de omoloage cu lanţurile corespunzătoare ale LH şi TSH ca să poată fi interschimbate, în timp ce lanţurile β sînt specifice fiecărui hormon, avînd secvenţe aminoacidice caracteristice (23). Placenta poate secreta nu numai HCG, dar şi subunităţi α şi β separate, atît în circulaţia maternă, cît şi în cea fetală. Cercetări radioimunologice au precizat că în sîngele matern există niveluri ridicate ale subunităţilor α şi β ale HCG şi niveluri scăzute ale subunităţilor β ale LH şi TSH, iar în circulaţia fetală componenta majoră a fost subunitatea α, probabil a HCG (11). Se poate presupune că descărcarea în exces a subunităţilor α în sîngele fetal reprezintă un mecanism prin care placenta reglează şi ajută sinteza fetală de hormoni polipeptidici, care au ca subunitate comună lanţurile α.

Funcţia principală a HCG este de a menţine şi dezvolta corpul galben de sarcină, deci o acţiune asemănătoare cu aceea a LH pituitar, dar în timp ce LH are acţiune luteinizată, HCG exercită o acţiune mai ales luteotrofică (2). Dealtfel şi la negravide administrarea a 5 000—10 000 U.I. HCG prelungeşte supravieţuirea corpului galben şi determină o reacţie deciduală a endometrului, asemănătoare celei din sarcină. La bărbat, HCG stimulează activitatea celulelor interstiţiale şi producerea testosteronului, iar la făt hormonul activează secreţiile corticosuprarenaliene şi gonadale. Diversele efecte ale HCG se datorează stimulării sintezei hormonilor sterolici prin acţiune asupra enzimelor care intervin în steroidogeneză sau prin activarea sintezei unor fracţiuni proteice neenzimatice, deoarece efectele hormonului sînt inhibate de inhibitorii sintezei de ARN. S-a sugerat că HCG secretat în exces ar fi cauza hipertecozei observate în primul trimestru al sarcinii, atît în ovarul din partea unde se află corpul galben, cît şi cel contralateral. La rîndul său, hipertecoza stimulează atrezia foliculară care previne maturarea de noi foliculi ovarieni (2).

Corpul galben de sarcină secretă estrogeni şi progesteron, fiind necesar pentru menţinerea sarcinii în primele două-trei luni, pînă ce placenta devine capabilă să secrete cantităţi suficiente de hormoni sterolici. Dealtfel, după aproximativ opt-zece săptămîni de sarcină corpul galben gestaţional începe să decline şi poate fi chiar extirpat fără nici o influenţă nocivă pentru evoluţia sarcinii. Dacă se admite că efectul principal al HCG la gravide este cel luteotrofic, apare paradoxal că secreţia hormonului atinge valorile maxime în momentul cînd corpul galben de sarcină nu mai este necesar. Constatarea că injectarea de HCG la nou-născuţi (5 000—10 000 U.I.) determină creşterea de două-zece ori a excreţiei de DHEA — precursor estrogenic — şi consecutiv a estrogenilor şi a 17-OHCS urinari, sugerează că HCG ar putea deţine un anumit rol în reglarea secreţiei estrogenice placentare. Deoarece injecţia de DHEA la mamă scade producerea de HCG, s-a sugerat existenţa unui mecanism de *feedback* în unitatea feto-placentară, placenta intensificînd producerea de DHEA cînd este nevoie de un plus de estrogeni şi gonadotropina corionică activînd sinteza de DHEA în corticosuprarenala fetală, iar în condiţiile unui exces estrogenic placenta diminuînd sinteza de HCG. Acest mecanism ar putea explica şi creşterea uşoară a secreţiei placentare de HCG în ultima lună de sarcină, cînd obişnuit există tendinţa de scădere a secreţiei estrogenice.

Fiziopatologia secreţiei de HCG

Numeroase cercetări au investigat variaţiile secreţiei placentare de HCG, în scopul utilizării acesteia ca indice al activităţii placentare. Din păcate, necunoaşterea încă a structurii chimice a HCG şi imprecizia metodelor biologice şi imunologice de dozare fac ca rezultatele obţinute să fie foarte greu de interpretat. Dacă se mai adaugă şi variaţiile individuale foarte mari ale concentraţiei sanguine şi urinare a HCG, se înţelege lipsa de precizie existentă încă în domeniul fiziopatologiei secreţiei acestui hormon (26).

S-a arătat că HCG prezintă modificări cantitative în diverse complicaţii ale sarcinii. Astfel, dacă în preeclampsia uşoară nu par a interveni modificări semnificative ale concentraţiei serice şi urinare a HCG, pe măsură ce sindromul se agravează s-a observat o tendinţă de creştere a concentraţiilor hormonale. Această modificare ar putea fi explicată prin mecanismul de *feedback*, menţionat anterior, ştiut fiind că în gestoze se produc diminuări ale secreţiei de estrogeni. Un studiu efectuat la gravide diabetice a arătat că aproximativ o treime dintre ele prezentau niveluri crescute de HCG, dar nu s-a putut stabili nici o corelaţie între aceste valori şi gravitatea diabetului, evoluţia sarcinii sau starea fătului. De asemenea, s-au raportat valori crescute de HCG în sarcina cu incompatibilitate de Rh, în special în cazurile de anasarcă feto-placentară. În iminenţa de avort, la două treimi din pacientele care ulterior au avortat, s-au găsit valori scăzute de HCG, în timp ce la acelea care au dus sarcina mai departe s-au constatat valori normale sau creşteri ale valorilor scăzute sub influenţa tratamentului (4); aceste rezultate au fost însă contestate de alţi autori (15).

Creşterea concentraţiei sanguine şi urinare a HCG în complicaţiile gestaţionale care determină leziuni placentare (eclampsie, diabet etc.) a fost interpretată ca un mecanism compensator placentar, care supleează deficienţa placentară, dar nu s-a precizat încă mecanismul acestei compensări, după cum nu se ştie încă dacă creşterea concentraţiei sanguine şi urinare a hormonului este rezultatul producerii sale crescute, sau doar al unor modificări survenite în catabolismul sau *clearance*-ul renal.

O importanţă deosebită deţine dozarea HCG în mola hidatiformă şi corioepiteliom, atît pentru diagnosticul acestor afecţiuni, cît şi pentru urmărirea evoluţiei lor. Încă din 1928 Ascheim şi Zondek au arătat că gravidele cu molă hidatiformă elimină mari cantităţi de prolani prin urină, iar ulterior s-a dovedit că ţesutul molar conţine mari cantităţi de gonadotropine care trec în sînge şi se elimină prin urină. Eliminările urinare din mola hidatiformă, obişnuit mult superioare celor din sarcina normală, cresc considerabil, mai ales după săptămîna a 13-a, cînd într-o sarcină normală gonadotropinuria scade rapid. Deşi la determinările biologice şi imunologice gonadotropinele din mola hidatiformă se comportă similar cu HCG elaborat de trofoblastul normal, se pare că există unele diferenţe structurale minime, de aceea unii autori denumesc gonadotropină molară hormonul secretat de ţesutul molar (HMG = *Human Molar Gonadotropin*). Este important pentru prognostic să se urmărească evoluţia concentraţiei serice şi urinare a HMG după chiuretajul uterin pentru molă, deoarece persistenţa valorilor ridicate după patru-cinci săptămîni indică, cu mare probabilitate, dezvoltarea unui corioepiteliom.

Corioepiteliomul se însoţeşte de asemenea de concentraţii serice şi urinare net crescute de HCG, care le pot depăşi pe cele realizate în perioada de vîrf a sarcinii precoce normale. Se pare că gonadotropinele elaborate de ţesutul carcinomatos (HCG = *Human Choriocarcinoma Gonadotropin*) ar fi diferite ca structură biochimică, atît de HCG elaborat de trofoblastul normal, cît şi de cel descărcat din ţesutul molar, deşi la determinări biologice şi imunologice răspunsurile sînt similare. Această concluzie reiese din constatarea că raportul dintre activitatea biologică şi cea imunologică a fost găsit diferit în gonadotropine normale, molare şi carcinomatoase. Evoluţia curbelor concentraţiei sanguine şi urinare a gonadotropinelor carcinomatoase după histerectomie pentru coriocarcinom poate fi spre scădere progresivă, în care caz prognosticul este bun, sau spre persistenţă, în cazul prezenţei de metastaze.

Hormonul lactogenic placentar (HPL)

Hormonul lactogenic placentar (HPL= =*Human Placental Lactogen)*, denumit mai recent somatomamotropină corionică umană (HCS = Human Chorionic Somatomammotropin) (21), este un alt hormon proteic placentar cu proprietăți imunologice și activitate asemănătoare prolactinei și hormonului de creștere pituitar. HPL este sintetizat și depozitat în sincițiotrofoblast, existînd o corelație strînsă între gradul dezvoltării acestei structuri placentare și rata excreției urinare a hormonului.

Cantitatea de HPL secretată de placentă în apropiere de termen a fost calculată la 1,78 g/24 de ore, ceea ce reprezintă, pe baza ratei de încorporare a leucinei, 10—20% din cantitatea totală de proteine sintetizată de placentă (19). Această rată ridicată de producție este consecința *clearance*-ului metabolic al hormonului, care este de 20—30 min. (1). Secreția placentară de HPL este continuă și nu pare a fi controlată printr-un mecanism de *feed-back*, deoarece creșterea glicemiei, care sistează secreția hipofizară de GH, nu influențează descărcările placentare de HPL. Concentrația sanguină a hormonului reflectă cu fidelitate producția placentară, tocmai din cauza *clearance*-ului metabolic rapid, dar rezultatele publicate de diverși autori sînt foarte diferite din cauza metodologiei de determinare și poate și a variațiilor individuale foarte mari, atribuite de unii autori volumului placentar (18). Hormonul este decelabil în sînge începînd din a cincea săptămînă de sarcină (25), concentrația sa crescînd progresiv și atingînd nivelul maxim în săptămîna a 35-a, după care scade ușor pînă la naștere (Fig. 33). Producția de HPL fiind corelată direct cu masa placentară, concentrația sanguină a hormonului este mai ridicată în sarcinile gemelare. Hormonul lactogenic placentar se distribuie preferențial circulației materne și doar cantități mici trec în circulația fetală.

Structura biochimică a HPL nu este complet elucidată, dar este foarte asemănătoare cu aceea a GH hipofizar, ca și acesta fiind un monomer constituit din 191 de aminoacizi, dintre care 161 comuni ambilor hormoni. Greutatea moleculară a hormonului este apreciată diferit de diverși autori, între 20 000 și 38 000, poate și din cauză că HPL ar exista atît sub formă de monomer cît și de dimer.

Acțiunile fiziologice ale HPL studiate pe animale, dar probabil similare și la femeie, sînt de stimulare a dezvoltării glandei mamare și a creșterii. La mamifere HPL contribuie în timpul sarcinii la dezvoltarea glandei mamare (efect mamotrofic), iar la iepuroaică, împreună cu cortizolul, induce secreția lactată (efect lactogenic). Cercetări efectuate în culturi de țesut asupra glandei mamare de șoarece au demonstrat că HPL exercită efecte prosecretorii, identice cu acelea ale prolactinei, preparînd mamela pentru secreția de colostru. La femeia gravidă dezvoltarea glandei mamare nu este asociată cu declanșarea lactației, care apare numai după expulzia placentei, ca urmare a descărcărilor pituitare de GH și prolactină. Deoarece secreția hipofizară a GH nu se modifică în timpul sarcinii, probabil ca rezultat al acțiunii inhibitoare hipofizare a HPL, acest hormon exercită acțiunile metabolice ale GH, acționînd ca hormon de creștere matern al sarcinii. Printre acțiunile metabolice ale HPL menționăm: creșterea concentrației plasmatice a AGL, activarea extracției hepatice de aminoacizi și a sintezei de proteine (dar nu și a încorporării sulfatului radioactiv în epifiza oaselor, acțiune care îl diferențiază de GH), retenția de N, K, Ca, diminuarea utilizării tisulare de glucoză, cu scădere consecutivă a toleranței la glucoză și creșterea rezistenței la insulină, controlul transportului transplacentar al glucozei etc. Acțiunile metabolice ale HPL în timpul sarcinii sînt însă reduse, de aceea rolul său fiziologic este încă insuficient lămurit. S-a mai preconizat și o acțiune luteotrofică, încă insuficient dovedită (HPL ar fi un cofactor al HCG), precum și un efect de potențare a eritropoietinei [HPL intervenind astfel în activarea eritropoiezei (16)] (a se vedea capitolul intitulat „Sîngele").

Fiziopatologia secreției de HPL

Variațiile cantitative ale HPL în diverse complicații ale sarcinii nu au primit încă o explicație satisfăcătoare, atît din cauză că nu se cunosc încă funcțiile fiziologice ale hormonului, cît și din cauza metodologiei de dozare, tehnicile radioimunologice utilizate actualmente măsurînd probabil un amestec de hormon și diverși metaboliți activi antigenic, dar încă neprecizat dacă sînt activi și biologic. Pe baza premizei că producția de HPL depinde direct de masa placentară, s-a încercat să se facă din scăderea concentrației sanguine a hormonului un indiciu al deficienței masei funcționale placentare, dar rezultatele obținute nu au fost concordante. Nu se cunosc sindroame determinate de creșteri sau de scăderi ale producției de HPL, dar s-au constatat variații cantitative ale hormonului într-o serie de complicații ale sarcinii (28). La jumătate din gravidele cu izoimunizare Rh sau cu preeclampsie s-au evidențiat creșteri ale concentrației sanguine a HPL, dar la eclamptice valorile au fost scăzute, după unii autori cu atît mai intens cu cît forma clinică a gestozei era mai severă (26). S-au efectuat numeroase cercetări asupra rolului diabetogen al HPL, cunoscute fiind efectele sale antiinsulinice, dar la jumătate dintre gravidele diabetice studiate s-au găsit valori hormonale normale, iar la restul s-au găsit creșteri atîta timp cît funcția placentară nu era alterată, creșteri care au fost atribuite dimensiunilor mai mari ale placentei. S-a ajuns la concluzia că, deși HPL poate contribui la alterarea unor funcții metabolice la gravidele diabetice, alți factori hormonali (glucocorticoizii, estrogenii, progestagenii), insulinaza placentară și alți factori încă nestudiați par a deține un rol patogen mai important decît hormonul lactogenic placentar (27). În nici una din condițiile menționate înainte nu s-a putut stabili vreo corelație între nivelul sanguin al HPL și greutatea placentară. Cu toate acestea, unii autori (17) ajung la concluzia că în cazul unor valori anormale ale HPL există riscul unei hipotrofii fetale; de asemenea, la gravidele cu *placenta praevia*, din a 26-a—28-a săptămînă de sarcină, se găsesc valori scăzute ale HPL, indicînd o insuficiență placentară (15). S-au efectuat de asemenea numeroase cercetări asupra variațiilor concentrației sanguine a HPL în iminența de avort, concluziile fiind că valorile hormonale normale sînt doar un indiciu că placenta funcționează, fără a exclude posibilitatea avortului, în schimb valorile scăzute și mai ales scăderea în continuare a HCG sub tratament sînt dovada unei tulburări funcționale placentare și a probabilității de avort. Aceleași concluzii au fost enunțate și în amenințarea de naștere prematură (27).

HPL a fost decelat în țesutul molar (17) și în sîngele pacientelor cu molă hidatiformă (10). Deși nu s-a precizat încă dacă trofoblastul normal și țesutul molar secretă un HPL identic, s-a demonstrat că la pacientele cu molă hidatiformă nivelurile sanguine ale hormonului sînt asemănătoare celor din sarcina precoce sau mai coborîte. De asemenea, în sîngele și urina pacientelor cu corioepiteliom a fost evidențiată prezența unei substanțe asemănătoare sau identice cu HPL, în concentrații asemănătoare celor din mola hidatiformă (30).

Tirotropina corionică umană (HCT)

Tirotropina corionică umană (HCT= = *Human Chorionic Thyrotropin*), un alt hormon proteic izolat recent din placentă şi parţial purificat (14), are proprietăţi fiziologice asemănătoare celor ale TSH hipofizar, fiind însă diferit electroforetic şi imunologic, atît de TSH, cît şi de LATS. Nu se cunoaşte substratul placentar care secretă acest hormon. În plasma gravidelor s-a evidenţiat prezenţa HCT imunoreactiv, dar nu s-au putut corela rezultatele obţinute prin această metodă cu activitatea biologică hormonală. Prin metode biologice s-a arătat că HCT atinge valorile serice cele mai ridicate la începutul sarcinii şi apoi scade progresiv pînă la termen. Unii autori afirmă că în sînge HCT s-ar afla sub formă de subunităţi mari şi mai mici.

Acţiunea fiziologică principală a HCT este de stimulare a activităţii tiroidiene materne; dealtfel hormonul se distribuie preferenţial circulaţiei materne. Cei mai mulţi autori consideră că HCT explică activitatea tirotropică crescută prezentă în tot cursul sarcinii, dar nu s-au adus dovezi în acest sens şi de aceea rolul fiziologic al HCT la gravide rămîne încă necunoscut.

Fiziopatologia secreţiei de HCT

Hormonul fiind recent descoperit, nu a putut fi încă suficient studiat în cursul sarcinii normale, dar există o serie de cercetări efectuate în diversele complicaţii gestaţionale. Astfel, la pacientele cu disgravidii tardive s-a evidenţiat o activitate tirotropică sanguină crescută, care ar putea fi explicată, fie printr-un exces de HCT, fie prin diminuarea degradării TSH. Variaţii ale concentraţiei sanguine ale HCT au fost găsite şi la pacientele cu molă hidatiformă, la care există hipertiroidism care dispare după evacuarea uterină, dovadă că tirotropina este sintetizată de ţesutul molar. Din serul acestor paciente, ca şi din ţesutul molar, s-a izolat o tirotropină, care diferă imunologic şi biologic atît de TSH şi LATS, cît şi de HCT sintetizat de ţesutul trofoblastic normal. La unii pacienţi cu coriocarcinom s-au adus de asemenea dovezi paraclinice de hipertiroidism (creşteri ale PBI, iodocaptării, metabolismului bazal), neînsoţite însă de manifestări clinice de hiperfuncţie tiroidiană, iar din sîngele lor s-a izolat o tirotropină, care nu s-a precizat încă dacă diferă de HCT secretat de ţesutul trofoblastic normal.

Relaxina

Relaxina este un complex hormonal secretat în timpul sarcinii de către celulele corpului galben gestaţional şi placenta multor specii animale, al cărui rol la femeia gravidă este încă nelămurit (12).

Structura biochimică a relaxinei nu este încă precizată, dar cercetări recente sugerează că ceea ce iniţial s-a considerat a fi un factor unic, denumit relaxină sau factor relaxant uterin (URF=*Uterine Relaxing Factor*), este în realitate un complex constituit din cel puţin trei polipeptizi, asemănători ca structură şi avînd greutatea moleculară de aproximativ 9 000. Se pare că acest grup hormonal ar avea în comun un lanţ polipeptidic constituit din 12 aminoacizi, diferenţele dintre cei trei constituenţi fiind date de structura lanţurilor laterale (8).

Concentraţia placentară a relaxinei este doar de 2,5 U. cobai/g, în timp ce în ovare se ajunge la concentraţii de 6 000—10 000 U. cobai/g, de aceea unii autori au pus chiar la îndoială originea sa placentară. În sîngele gravidei concentraţia relaxinei creşte cu vîrsta sarcinii (32), avînd variaţii individuale foarte mari şi dispare din circulaţie la 24 de ore după naştere, ceea ce sugerează originea sa placentară (7). Eliminările urinare ale hormonului nu au fost încă precizate, din cauza dificultăţilor tehnice.

Acţiunile fiziologice ale complexului relaxinic constau în: relaxarea ligamentelor pubiene la cobai şi rozătoare, dar nu şi la primate, efect potenţat de progesteron şi GH şi determinat de creşterea conţinutului ligamentar în mucopolizaharide şi/sau eliberării locale de histamină, relaxarea musculaturii uterine şi inhibarea contractilităţii miometriale, efect tranzitoriu independent de progesteron şi, în sfîrşit, un efect de înmuiere şi dilataţie a colului uterin, prin creşterea conţinutului hidric al ţesutului cervical (31, 32) şi depolimerizarea mucopolizaharidelor substanţei fundamentale. Unii autori (20) consideră că aceste trei efecte ar fi datorate unor factori specifici, şi anume: relaxinei cu acţiune pe simfiza pubiană a cobaiului, factorului uterorelaxant şi unui al treilea factor, cu acţiune sinergică progesteronului. Cu excepţia efectului relaxant simifizar, celelalte acţiuni ale complexului relaxinic au fost evidenţiate şi la femeia gravidă. Cu toate cercetările recente, rolul relaxinei la gravide rămîne încă insuficient lămurit.

Bibliografie selectivă

1. ALESSANDRESCU D. (sub red.) — Biologia reproducerii umane, Ed. medicală, Bucureşti, 1976, p. 126.
2. BOTELLA LLUSIA J. — Endocrinology of woman, Saunders W.B. Comp., Philadelphia - London - Toronto, 1973, p. 403, 913 şi 937.
3. BRODY S. — În vol.: „Hormones and placenta“ (sub red. Klopper A., Diczfalusy E.), Blackwell, Scientific Publications, Oxford, 1969, p. 299.
4. BRODY S., CARLSTROM G. — *J. clin. Endocr.*, 1965, *25*, 792.
5. BRODY S., CARLSTROM G. — *Acta obstet. gynaec. scand.*, 1965, *44*, 32.
6. DANINI S., OLIVIERI V., RICCI G., DANINI P. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1973, *73*, 1, 133.
7. DICZFALUSY E., TROEN P. — *Vitam. and Horm.*, 1961, *19*, 229.
8. FRIEDEN E.H., STONE N.R., LAYMAN N.W. — *Science*, 1959, *130*, 338.
9. GEMZELL C.A. — *Ciba Colloquia*, 1962, *14*, 296.
10. GRUMBACH M.M., KAPLAN S.L. — *Trans. N.Y. Acad. Sci.*, 1964, *27*, 167.
11. HAGEN C., MCNEILLY A.D. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1975, *121*, 7, 926.
12. HALL K. — *J. Reprod. Fertil.*, 1960, *1*, 368.
13. HAMASHIGE S., ALEXANDER J.D., ABRAVANEL E.V., ASTOR M.A. — *Fertil. and Steril.*, 1971, *22*, 26.
14. HENNEN G., PIERCE J.G., FREYCHET P. — *J. clin. Endocr.*, 1969, *29*, 581.
15. HYTTEN F.E., LIND T. — Paramètres biologiques de la grossesse, Ciba-Geigy Ltd., Basel, 1974, p. 67 şi 81.
16. JEPSON J.H., FRIESEN H.G. — *Brit. J. Haemat.*, 1968, *15*, 465.
17. JOSIMOVICH J.B., ATWOOD B.L. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1964, *88*, 867.
18. JOSIMOVICH J.B., KOSOR B., MINTZ D.H. — Foetal autonomy. În vol.: „Ciba Foundation Symposium“ (sub red. Wolstenholme, O'Connor), Ed. J şi A. Churchill, London, 1969.
19. KAPLAN S.L., GURPIDE E., SCIARRA J.J., GRUMBACH M.M. — *J. clin. Endocr.*, 1968, *28*, 1 450.
20. KROC R.L., STEINETZ B.G., BEACH V.L. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1959, *75*, 942.
21. LI C.H., GRUMBACH M.M., KAPLAN S.L., JOSIMOVICH J.B., FRIESEN H., CATT J.K. — *Experientia*, 1968, *24*, 1 288.
22. NEUWIRTH R.S. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1965, *91*, 982.
23. PIERCE J.G., BAHL O.P., CORNELL J.S., SWAMINATHAN N. — *J. Biol. Chem.*, 1971, *246*, 2 321.
24. SALHANICK H.A. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1960, *3*, 295.
25. SAMAAN N., YEN S.C., FRIESEN H., PEARSON O.H. — *J. clin. Endocr.*, 1966, *26*, 1 303.
26. SIMMER H.H. — Disorders of placental endocrine functions. În vol.:

„Pathophysiology of gestation" (sub red. Assali N.S. și Brinkman C.R.), vol. II, Acad. Press, New York — London, 1972, p. 78.

27. SPELLACY W.N. — În vol.: „Foetal homeostasis", vol. IV (sub red. R.W. Wynn), Appleton Century Crofts, New York, 1969.

28. STEPANOVA N.S., KOȘELEVA N.G. — *Akush. i Ginek.*, 1974, *50*, 9, 15.

29. TROEN P. — *J. clin. Endocr.*, 1961, *21*, 895 și 1 511.

30. YEN S.S.C., PEARSON O.H., RANKIN J.S. — *Obstet. and Gynec.*, 1968, *32*, 86.

31. ZARROW M.X., O'CONNOR W.B. — *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1966, *121*, 612.

32. ZARROW M.X., YOCHIM J. — *Endocrinology*, 1968, *69*, 292.

Funcția hipofizară

Cunoștințele asupra activității hipofizare în cursul sarcinii sînt încă lacunare, în special din cauză că placenta secretă o serie de hormoni cu acțiuni și structură asemănătoare unora dintre hormonii hipofizari. Dimensiunile hipofizei cresc încă din stadii precoce de sarcină, de la o greutate medie de 0,4 g, glanda atingînd sau depășind 0,8 g (28). Concomitent are loc și o intensă remaniere histologică a adenohipofizei, la începutul sarcinii crescînd numărul și dimensiunile celulelor bazofile, mai ales ale celor care secretă LH, dar nu și ale celor secretante de FSH, iar după luna a treia, odată cu scăderea celulelor bazofile, crescînd numărul celulelor acidofile care secretă prolactină — celulele sarcinii (7). După naștere și lactație modificările histologice menționate dispar și hipofiza revine în cîteva luni, uneori incomplet, la dimensiunile pregravidice. Aceste importante remanieri celulare, considerate de unii autori ca indicii ale creșterii activității secretorii de hormoni tropi necesari pentru reglarea modificărilor adaptative metabolice caracteristice sarcinii, au o semnificație mult mai complexă, creșterea celulară prin ea însăși neputînd fi considerată ca o dovadă a stimulării activității funcționale (25).

Hormonii hipofizei anterioare (FSH, LH, ACTH, TSH, GH, PRL) suferă unele modificări cantitative în timpul sarcinii.

Gonadotropinele (FSH și *LH)* ar trebui să scadă în timpul sarcinii, deoarece cantitățile crescute de estrogeni și progesteron secretate, prin mecanism de *feedback* negativ, exercită efecte inhibitoare asupra secreției gonadotropinelor. Antiserurile existente nu permit încă studiul variațiilor secreției de LH, deoarece hormonul nu poate fi încă diferențiat de HCG. Cît privește secreția de FSH, s-au publicat rezultate divergente, obținute prin metoda radioimunologică, unii autori (29, 18) (23) obținînd valori scăzute de FSH, odată cu creșterea secreției de HCG și imposibilitatea de a crește activitatea FSH prin administrare de LRF, din cauza efectului inhibitor al estrogenilor, în timp ce alți autori (22) au găsit valori ale FSH asemănătoare celor mai ridicate din cursul ciclului menstrual (9), ceea ce ar concorda cu observația dezvoltării unor noi foliculi de Graaf în ovarele gravidelor între 10 și 20 de săptămîni (13).

Corticotropina (ACTH) s-a presupus că ar fi secretată în cantități mai mari la gravide, din cauza hipersecreției de corticosteroizi aproape exclusiv de proveniență corticosuprarenaliană (24). Dar rezultatele au fost contradictorii. Menționăm doar un studiu efectuat pe un număr mare de gravide, care a arătat că, față de concentrația serică medie a ACTH de 51,2 ± 30,2 ng/l la negravide, la gravidele normale media a fost de 32,4 ± 16,8 ng/l, iar valorile cortizolemiei au prezentat variații inverse, fiind de 166 ± 45 ng/l în afara sarcinii și de 379± 121 ng/l la gravide, ca urmare valoarea raportului ACTH/ cortizol, de 0,363± 190 la negravide, scăzînd masiv la gravide, la 0,091 ± ± 0,025 (21). Pentru explicarea hipercortizolemiei, în condițiile scăderii secreției corticotropinei hipofizare, s-a emis ipoteza că placenta ar avea capacitatea de a secreta un hormon cu proprietăți asemănătoare ACTH, aducîndu-se ca dovadă prezența corticotropinei în țesutul placentar. Cercetări minuțioase au dovedit însă că în timpul sarcinii ACTH este secretat exclusiv de către adenohipofiză, iar prezența hormonului în placentă este rezultatul depunerii sau al concentrării sale în acest țesut (8, 17).

Tirotropina (TSH), cu toate modificările funcționale tiroidiene, nu pare să prezinte variații cantitative importante în timpul sarcinii. Valorile crescute, raportate de unii autori, se datoresc dozării concomitente a TSH și tirotropinei corionice, hormon cu aceeași greutate moleculară ca TSH, dar cu structură și proprietăți imunologice diferite (a se vedea „Hormonii placentari").

Hormonul de creștere (GH), a cărui dozare la gravide a fost multă vreme îngreuiată din cauza cantităților mari de hormon lactogenic placentar (HPL), cu care antiserurile imune dădeau reacții încrucișate (19, 14), prin metode mai adecvate s-a dovedit că nu suferă variații cantitative în timpul sarcinii; de asemenea, la fel ca la negravide, hipoglicemia insulinică determină și la gravide descărcări de GH. Anumite modificări somatice (rotunjirea feței, mărirea mîinilor și picioarelor etc.) observate în timpul sarcinii și dispărînd după naștere, atribuite de unii autori excesului de GH (acromegalia gravidității), sînt probabil efectul hormonului lactogenic placentar, care are acțiuni asemănătoare cu GH hipofizar (14). Avînd structură proteică, GH nu poate străbate placenta și, de aceea, concentrația de trei ori mai mare a hormonului în sîngele fetal față de cel matern, este probabil rezultatul secreției hipofizei fetale. Dealtfel, evoluția sarcinii și creșterea și dezvoltarea fătului nu necesită prezența GH matern (19), așa cum o dovedește constatarea că piticele ateliotice — formă de nanism datorat absenței GH — au avut sarcini și lactații normale, iar fătul a avut la naștere o greutate normală (17).

Prolactina (PRL), a cărei concentrație serică la negravide este în medie de 10 μg/l, crește în timpul sarcinii, atingînd la termen valori de cinci—zece ori mai mari (10, 20). Creșterile prolactinemiei nu sînt influențate de evoluția normală sau patologică a sarcinii și nici de sexul fetal. După naștere prolactinemia se menține ridicată încă 24—48 de ore și apoi, dacă femeia nu alăptează, scade lent, atingînd valorile de la negravide în 8—15 zile. Hiperprolactinemia din timpul sarcinii este consecința excesului de estrogeni și are ca substrat morfologic creșterea progresivă a unor celule specifice, care ajung la termen să constituie peste 50% din celulele acidofile adenohipofizare. În timpul lactației sucțiunea mamelonului sau chiar simpla manipulare mamelonară determină descărcări prompte de PRL. Aceste descărcări de PRL se produc încă de la primul supt și nu scad ca amplitudine decît după două—trei luni de alăptare (10).

Constatarea experimentală că hipofizectomia suprimă lactația a dus la exagerarea rolului lactogen al hormonului, poate cel mai puțin important din multitudinea acțiunilor fiziologice ale PRL. Cu toate că acțiunea PRL în procesul lactației este detaliată în capitolul „Lăuzia", precizăm că hormonul administrat singur nu poate produce lactația completă la animalul hipofizectomizat, efect care se obține însă cu extracte crude adenohipofizare — dar nu și cu cele lipsite de PRL—sau asociind PRL cu GH. Aceste constatări experimentale demonstrează complexitatea mecanismelor lactației și precizează că PRL, deși deține un anumit rol, nu este singurul hormon cu acțiune lactogenică.

Alte efecte fiziologice importante ale PRL sînt cel luteotrofic, care face pe unii autori să considere acest hormon ca a treia gonadotropină, stimularea eritropoiezei, controlul glicemiei — PRL fiind un important hormon hiperglicemiant — controlul endocrin al creșterii fetale etc. (17).

Melanotropina (MSH), izolată la speciile animale care au celule melanofore (pești, reptile, amfibieni) din lobul intermediar hipofizar, la mamifere se găsește atît în lobul anterior, cît și în cel posterior. Din hipofiza mamiferelor s-au izolat două melanotropine (α și β) cu structură polipeptidică, avînd unele secvențe aminoacidice identice cu cele ale ACTH, ceea ce explică probabil efectele melanocitostimulante slabe exercitate de corticotropină (de 100—200 de ori mai reduse). În serul uman nu a putut fi demonstrată prezența αMSH, în schimb βMSH se află, în condiții normale, în concentrație de 0,02—0,1 ng/ml (11). Cercetări recente au arătat că în timpul sarcinii concentrația serică a βMSH crește progresiv, începînd din săptămîna a șasea pînă la termen, cînd atinge valori de peste 100 de ori mai mari față de cele de la negravide (1). Alți autori au găsit însă că în ultimul trimestru al sarcinii concentrația serică a βMSH se află la limita superioară a normalului.

Cunoscut fiind efectul MSH asupra celulelor pigmentare, s-a considerat că hipersecreția acestui hormon ar explica pigmentația caracteristică sarcinii (mameloane, linia brună abdominală, chloasma, organe genitale externe). Mai recent însă s-a ajuns la concluzia că hiperpigmentația cutanată a gravidelor este puțin probabil să fie datorată secreției crescute de MSH, fiind mai degrabă consecința steroizilor sau a altor hormoni (25).

În concluzie reiese că în timpul gravidității, adenohipofiza trece pe un plan secundar, în cadrul noilor corelații endocrine care se stabilesc. Activitatea secretorie adenohipofizară, așa cum a reieșit din datele prezentate, nu se modifică semnificativ în timpul sarcinii (cu excepția PRL), deoarece placenta are capacitatea de a sintetiza mari cantități de hormoni, cu acțiuni identice celor hipofizare (a se vedea „Hormonii placentari"). De aceea, hipofizectomia poate fi practicată după cîteva săptămîni de gestație fără efecte nocive asupra evoluției sarcinii (2).

Hormonii hipofizei posterioare (ocitocina și vasopresina sau hormonul antidiuretic) sînt de fapt neurohormoni secretați de către neuronii nucleilor supraoptici și paraventriculari din hipotalamus. Ajunși de-a lungul axonilor tractului hipotalamo-hipofizar în neurohipofiză, sînt stocați aici, legați de polipeptide specifice (neurofizina I și II), și vor fi eliberați sub influența unor impulsuri nervoase declanșate de stimuli variați. Avînd o constituție nonapeptidică, dacă se consideră fiecare jumătate a cistinei ca un aminoacid, neurohormonii retrohipofizari se descarcă obișnuit împreună în circulație, deși există și mecanisme neurale specifice care provoacă cu predilecție descărcarea unuia dintre hormoni, ca de exemplu suptul și dilatația canalelor galactofore, care declanșează o activitate ocitocică intensă și un efect antidiuretic minim, sau nicotina și perfuzia de ser hipertonic, care determină un efect antidiuretic puternic și o activitate ocitocică neînsemnată. Considerați ca efectori ai unor reflexe neurohormonale, hormonii hipofizei posterioare se descarcă rapid, dar se și inactivează rapid în circulație, sub influenţa unor peptidaze specifice (ocitocinaza şi vasopresinaza).

Ocitocina deţine roluri importante în procesul lactaţiei şi în travaliu. La mamifere se pare că acţiunea sa principală este contracţia celulelor mio-epiteliale din pereţii canalelor galactofore, urmată de ejecţia laptelui. Descărcarea ocitocinei şi ejecţia laptelui sînt rezultatul unor reflexe declanşate la femeile lactante de stimuli cutanaţi, mai ales cei mamelonari consecutiv actului suptului, dar şi de stimularea genitală. Indiferent de zona declanşatoare, descărcarea de ocitocină determină concomitent, atît ejecţia laptelui, cît şi contracţii uterine.

Rolul clasic al ocitocinei în declanşarea şi evoluţia travaliului este controversat, deoarece, în timp ce unii autori au menţionat că gravidele cu diabet insipid nu intră în travaliu, alţii au arătat că atît la gravidele hipofizectomizate, cît şi la cele cu diabet insipid s-a produs travaliul spontan, deşi în unele cazuri s-a observat o contractilitate uterină mai slabă.

Constatarea că o perfuzie de ocitocină declanşează contracţii uterine la majoritatea gravidelor în stadii avansate, deoarece sensibilitatea fibrelor miometriale la ocitocină creşte progresiv pe măsură ce sarcina se apropie de termen, a dus la ipoteza că debutul travaliului ar fi consecinţa descărcărilor de ocitocină maternă. În acelaşi sens au fost interpretate şi cercetările experimentale ale lui Fergusson, care a arătat că distensia unui corn uterin declanşează contractilitatea celuilalt, apreciindu-se că procesul are la bază o descărcare de ocitocină. Începutul travaliului a fost deci atribuit unui reflex tip Fergusson, declanşat de distensia cervico-vaginală de către prezentaţia fetală. Dozările de ocitocină efectuate la animale au demonstrat însă să în fazele iniţiale ale travaliului nu ce produc variaţii importante ale ocitocinei, în schimb concentraţia plasmatică a hormonului creşte substanţial în faza de expulzie. Cercetările efectuate la femei în travaliu au furnizat rezultate discordante, mai ales din cauză că nu s-a ţinut întotdeauna seama de acţiunea ocitocinazei, o peptidază relativ specifică secretată de placentă, a cărei activitate creşte, mai ales în apropiere de termen, la niveluri de 10—15 ori superioare faţă de cele de la negravide. Dozările imunologice de ocitocină în serul matern au demonstrat că în timpul travaliilor spontane concentraţia hormonului nu depăşeşte 20 µU/ml şi se realizează prin descărcări ritmice, a căror frecvenţă creşte pe măsură ce travaliul avansează. În orice caz, cantitatea de ocitocină maternă descărcată fracţionat este mai mică decît cea realizată prin perfuzia continuă a hormonului la un ritm de 1mU/minut. Ca urmare a acestor date recente se revine la concepţia lui Theobald, conform căreia rolul ocitocinei în iniţierea travaliului ar fi în mare măsură permisiv, favorizînd acţiunea stimulantă a unor substanţe încă neidentificate, poate prostaglandinele, al căror nivel creşte în timpul travaliului spontan uman (30). În sprijinul acestei concepţii vine şi constatarea că în timpul travaliului perfuzia de ocitocină determină creşterea presiunii în ducturile galactofore — test fidel de apreciere a activităţii ocitocice — dar, pe măsură ce travaliul avansează şi contractilitatea uterină se intensifică, scade progresiv presiunea intraductală (27). Deci rolul ocitocinei în timpul travaliului apare a fi secundar, hormonul, descărcat fie ca urmare a unui reflex tip Fergusson, fie ca urmare a descărcărilor de prostaglandine, influenţînd contractilitatea uterină în special în faza de expulzie (16).

Ocitocina exercită de asemenea efecte vasodilatatoare, atît la bărbat cît şi la femeia negravidă, aceste efecte fiind mai slabe şi mai puţin durabile la gravide, în special în stadii avansate ale sarcinii, probabil din cauza modificărilor estrogenemiei. Un efect legat de sex al ocitocinei este cel de creştere a concentraţiei plasmatice a acizilor graşi liberi, efect datorat probabil tot estrogenilor. În sfîrşit, ocitocina exercită şi un efect diuretic slab, dar care nu trebuie neglijat cînd se perfuzează mari cantităţi de hormon în timpul travaliului.

Vasopresina, mai corect denumită hormonul antidiuretic (ADH) deoarece în cantităţile descărcate fiziologic hormonul nu are activitate vasopresoare, este tot un nonapeptid, cu o secvenţă uşor diferită de aceea a ocitocinei. Secretat de către aceiaşi nuclei hipotalamici ca şi ocitocina, ADH suferă probabil în timpul sarcinii variaţii cantitative asemănătoare cu cele ale hormonului ocitocic, deoarece, aşa cum s-a menţionat înainte, obişnuit ambii hormoni sînt descărcaţi simultan. Mecanismele de secreţie a ADH sînt modificate la gravide, deoarece plasma se menţine la o osmolaritate scăzută, care la negravide ar declanşa descărcări de ADH pentru corectare. S-a emis ipoteza că această modificare a osmolarităţii plasmatice ar fi menţinută prin secreţia unor cantităţi crescute de ADH sau o altă substanţă antidiuretică, poate angiotensina, care s-a dovedit antidiuretică în diabetul insipid (4). Cercetările efectuate la gravide cu diabet insipid au arătat că dozele de ADH necesare pentru menţinerea unui flux urinar acceptabil scad progresiv pe măsură ce sarcina avansează, ceea ce dovedeşte probabil o scădere a rolului ADH în controlul excreţiei urinare de apă şi electroliţi. Efectul dispare în primele cinci zile după naştere, cînd se revine la necesităţile de ADH anterioare sarcinii.

Rolul fiziologic al ADH la gravide nu este încă lămurit, dar este probabil ca, în afara efectului său antidiuretic, hormonul să mai intervină şi ca stimulator al contractilităţii uterine în timpul travaliului, deoarece ADH are o acţiune ocitocică de aproximativ 15% din aceea a ocitocinei.

Cercetări recente au atras atenţia asupra rolului hormonilor retrohipofizari ai fătului în iniţierea travaliului, o serie de dovezi fundamentînd concepţia extrem de veche că fătul contribuie la propria sa expulzie din uter. Numeroase cercetări au arătat că cu cît sarcina se apropie de termen, cu atît se activează mecanismele hipotalamo-pituitare.

În cel de al doilea trimestru al sarcinii s-a observat o creştere a activităţii secretorii a adenohipofizei fetale pentru HGH, FSH, LH şi TSH, iar în ultimul trimestru, deşi secreţia acestor hormoni scade, ea se menţine la niveluri superioare celor ale adultului; de asemenea, secreţia de ACTH şi de corticoizi atinge concentraţiile maxime la făt la finele sarcinii, iar la unele specii animale (oaie) axul hipofizo-adrenalian deţine un rol fundamental în declanşarea travaliului, hipofizectomia sau adrenalectomia fetală în sarcinile avansate ducînd la prelungirea sarcinii, iar administrarea de ACTH sau de corticoizi, la naştere prematură. Aceste date probabil că sînt aplicabile şi la om, deoarece s-a constatat că în caz de anencefalie sarcina este prelungită, iar travaliul poate fi indus prin injecţia intraamniotică de corticoizi.

S-au adus de asemenea o serie de dovezi de activare a sistemului hipotalamo-neurohipofizar fetal, atît la animale, cît şi la om, mai ales în apropiere de debutul travaliului (6). Concentraţia neurohormonilor retrohipofizari în circulaţia fetală în momentul naşterii este net superioară faţă de aceea a mamei, iar în lichidul amniotic, meconiu şi urina nou-născuţilor se găsesc de asemenea cantităţi mari de ocitocină şi ADH. Dacă rolul ocitocinei materne în travaliu este actualmente bine precizat, în schimb nu se poate exclude participarea ocitocinei descărcată de făt, care poate exercita direct importante efecte asupra contractilităţii uterine. De asemenea, descărcarea de ADH, în afară de activitatea ocitocică, poate avea şi efect de CRF, realizînd astfel o legătură între sistemul hipotalomo-neurohipofizar şi axul hipofizo-corticosuprarenal şi explicînd, cel puţin parţial, descărcările masive de corticoizi constatate în timpul travaliului (6) (a se vedea capitolul intitulat „Naşterea“).

Fiziopatologia hipofizară la gravide

Cu toate că în cursul sarcinii hipofiza trece pe un plan secundar, în cadrul corelaţiilor endocrine, datorită capacităţii celulelor placentare de a sintetiza principalii hormoni produşi de adenohipofiză, afecţiunile hipofizare pot influenţa evoluţia sarcinii.

Panhipopituitarismul primar se instalează după ablaţia chirurgicală a hipofizei, criohipofizectomie sau radioterapie hipofizară, precum şi consecutiv unor tumori hipofizare nesecretate (cele mai multe adenoame cromofobe), metastaze tumorale, tumori de vecinătate extinse la hipofiză (craniofaringiomul), infarcte şi tromboze vasculare, chisturi, tuberculoză, lues şi alte procese infiltrative sau granulomatoase hipofizare. Manifestările clinice ale diverselor afecţiuni hipofizare devin evidente numai după distrugerea a cel puţin 75% din glandă şi, deşi excepţiile sînt frecvente, secvenţa deficitului secretor hormonal este: gonadotropi, somatotropină, tirotropină, corticotropină şi prolactină (care poate fi însă şi nemodificată sau chiar secretată în exces, ca urmare a întreruperii transportului hipotalamo-hipofizar de PIF) (31).

Hipopituitarismul secundar este consecinţa unor afecţiuni hipotalamice, care au ca rezultat scăderea pînă la dispariţie a sintezei de *releasing* hormonii sau alterarea transportului acestor hormoni pînă la hipofiză. Dintre aceste afecţiuni menţionăm: tumorile supraselare (craniofaringioame, glioame optice etc.), traumatismele craniene, infecţiile, hidrocefalia, malformaţiile congenitale, granuloamele (histiocitoză, sarcoidoză). În aceste diverse afecţiuni, în funcţie de sediul şi amploarea leziunilor hipotalamice, este alterată secreţia mai multor hormoni, dar nu şi a prolactinei, care va fi stimulată ca urmare a lipsei de PIF.

Manifestările clinice ale panhipopituitarismului, cu atît mai grave cu cît distrugerile hipofizare sau hipotalamice sînt mai întinse, sînt consecinţa deficitului diverşilor hormoni anterohipofizari. Tulburările ciclului menstrual, caracteristice panhipopituitarismelor grave, se însoţesc de infertilitate, dar, în cazul leziunilor mai puţin întinse sau parcelare, deficitele hormonale nu sînt atît de grave, astfel încît uneori pot surveni şi sarcini. Atitudinea terapeutică va fi adecvată cauzei panhipopituitarismului.

O formă rară de panhipopituitarism, răspunzătoare pentru majoritatea cazurilor netumorale descrise la femeia adultă, este *necroza pituitară post partum (sindromul Sheehan)*.

Sarcina se însoţeşte de hipertrofie şi hiperplazie pituitară, concomitent cu o intensificare marcată a irigaţiei, iar după naştere se produce o reducere masivă a vascularizaţiei hipofizare, care duce la regresiunea glandei. Dacă survine o hemoragie severă *intra partum* cu stare de şoc, scăderea debitului sanguin şi starea de ischemie hipofizară suprapusă peste modificările regresive menţionate, poate apărea o necroză mai mult sau mai puţin extinsă a hipofizei. Sheehan susţine că necroza hipofizară ar fi consecinţa unui spasm arteriolar sever, situat la nivelul vaselor care irigă ariile critice hipotalamice de unde iau naştere vasele porte hipotalamo-hipofizare, urmat la reluarea circulaţiei de hemoragii hipofizare, iar alţi autori subliniază vulnerabilitatea crescută a vaselor care irigă adenohipofiza, pentru că acestea descind de-a lungul tijei pituitare prin diafragmul rigid selar şi, deci, pot fi comprimate de hipofiza hipertrofiată. Deşi necroza ischemică pare a fi cea mai frecventă cauză a sindromului Sheehan, s-au mai descris şi alte cauze, printre care: tromboza vaselor pituitare, abcese metastatice pituitare, procese embolice, distructive etc., cele mai multe consecinţe ale unor infecţii *post partum*. Leziunile hipofizare, obişnuit localizate numai la adenohipofiză, au o gravitate diferită, în cazuri extreme ajungînd pînă la necroză totală. Se subliniază că, deşi necroza hipofizară *post partum* nu este o raritate, ea se însoţeşte de manifestări clinice de insuficienţă hipofizară numai în 30% din cazuri, în rest fiind asimptomatică.

Manifestările clinice în formele uşoare sau abortive, cele mai frecvente, constau în amenoree prelungită, asociată cu incapacitatea de a alăpta, involuţie pronunţată a uterului, astenie, anorexie, pierdere în greutate. Aceste manifestări sînt temporare, răspund bine la tratament şi se datoresc unor leziuni hipofizare minime şi reversibile. În formele severe, manifestările clinice menţionate anterior sînt mai grave şi se accentuează progresiv, realizînd tabloul clinic caracteristic al bolii Simmonds (caşexia hipofizară) şi ducînd la moartea pacientei.

Insuficienţele hipofizare parţiale, caracterizate prin deficitul unui singur hormon hipofizar, sînt de cele mai multe ori de origine hipotalamică. Dintre aceste sindroame cel mai bine studiat este *hipopituitarismul gonadotropic*, caracterizat prin amenoree secundară deficitului de gonadotropine, iar cînd tulburarea s-a instalat înainte de pubertate şi prin infantilism genital şi întîrziere în creştere, din cauza alterării concomitente a secreţiei de GH. S-au mai descris şi *deficienţe izolate de corticotropină* şi de *tirotropină*, care determină manifestări de insuficienţă corticosuprarenaliană şi, respectiv, tiroidiană, iar mai recent s-a demonstrat şi existenţa unui deficit izolat de prolactină, la paciente care nu au putut alăpta ca urmare a secreţiei insuficiente a acestui hormon.

Diabetul insipid este un sindrom datorat deficitului de ADH, instalat consecutiv unor leziuni traumatice, inflamatorii sau tumorale ale nucleilor supraoptici, tractului hipotalamo-hipofizar sau neurohipofizei şi, temporar, după extirparea chirurgicală a lobului posterior al hipofizei. Manifestările clinice ale sindromului constau în poliurie şi polidipsie — dacă nu este alterat şi mecanismul setei — concomitent cu scăderea capacităţii funcţionale a aparatului reproductor, ceea ce explică raritatea acestei complicaţii la gravide. În puţinele cazuri de sarcini observate la paciente cu diabet insipid nu s-au constatat influenţe nocive reciproce, în schimb uneori s-a remarcat că travaliul a fost hipokinetic, prelungit, adesea succedat *post partum* de hemoragii abundente prin atonie uterină, tulburări atribuite deficitului de ocitocină. Administrarea adecvată de ADH în timpul sarcinii poate fi urmată uneori de un travaliu normal, de aceea nu este obligatorie administrarea sistematică de ocitocină în travaliu, aşa cum recomandă unii autori; dealtfel s-au descris şi cazuri în care travaliul s-a desfăşurat normal şi concentraţia sanguină a ocitocinei s-a dovedit normală (15).

Hiperpituitarismul este caracterizat întotdeauna prin tulburări funcționale parțiale; cu alte cuvinte, nu se cunosc entități clinice în care să fie activate egal secrețiile tuturor hormonilor hipofizari, ci doar grade variate de dispituitarism, în care unele activități secretorii sînt activate, iar altele sînt deficitare. Cele mai multe cazuri sînt consecința unor tumori secretante adenohipofizare, care determină tulburări clinice caracteristice, în funcție de hormonul secretat în exces (31).

Hiperpituitarismul somatotrop, caracterizat prin hipersecreție de GH, produce la adulți acromegalie și se datorează de cele mai multe ori unui adenom eozinofil. Hipersecreția de GH se însoțește de modificarea secreției altor hormoni hipofizari. Astfel, rezervele hipofizare de ACTH s-au dovedit scăzute, deși nivelul bazal al secreției de cortizol și eliminările urinare de 17-OHCS erau normale. Frecvent sînt prezente semne de hipertiroidism (gușă, creșterea metabolismului bazal, hipersudorație etc.), cu valori ale T_4, TSH seric și cu iodocaptare normale, dar cu scăderea capacității de legare a PBI și creșterea celei a TBPA. Secreția de FSH, inițial crescută, dispare în stadiile avansate ale acromegaliei, ceea ce are ca rezultat instalarea unor neregularități menstruale și, ulterior, a amenoreei. În sfîrșit, secreția de prolactină este excesivă, determinînd tulburări ale alăptării la femeile lactante.

Acromegalia complică extrem de rar sarcina, din cauză că scăderea pînă la sistare a secreției de gonadotropine produce atrofia organelor genitale și infertilitate. S-au descris însă intermitențe evolutive, mai ales după radioterapie hipofizară, în timpul cărora menstrele reapar, are loc ovulația și poate surveni și o sarcină. Cei mai mulți autori sînt de acord că în timpul sarcinii proliferarea temporară a celulelor eozinofile hipofizare, împreună cu secreția placentară de hormon lactogenic (HPL), cu acțiuni similare somatotropinei, vor evidenția o acromegalie latentă sau vor agrava boala preexistentă sarcinii; de asemenea, s-a dovedit că și lactația exercită efecte nocive asupra evoluției acromegaliei (3). În cazurile în care acromegalia a apărut în timpul sarcinii tratamentul va fi amînat, cînd este posibil, pînă după naștere, cu toate că atît tratamentul chirurgical, cît și radioterapia hipofizară s-au dovedit a nu influența evoluția sarcinii, mai ales după luna a III-a, cînd placenta secretă abundent diverșii hormoni proteici cu acțiuni similare hormonilor hipofizari.

Hipercorticismul corticotrop este consecința unor adenoame hipofizare mici, cu celule bazofile (ca în cazurile descrise de Cushing) sau cu celule cromofobe și reprezintă cauza a aproximativ un sfert din cazurile de sindrom Cushing (a se vedea „Fiziopatologia ovulației“). Aceste tumori se însoțesc de hiperplazie corticosuprarenaliană bilaterală și manifestări clinice ale excesului de glucocorticoizi (obezitate, hipertricoză, hipertensiune arterială, pletoră, diabet, osteoporoză, amenoree etc.).

Peste 70% din pacienții cu hiperplazie corticosuprarenaliană bilaterală nu au tumori hipofizare decelabile, dar după suprarenalectomie dezvoltă, într-un mare procent, tumori hipofizare secretante de ACTH. Aceste tumori, cel mai des cu celule cromofobe, determină, în afara semnelor clasice de hipercorticism, pigmentarea exagerată cutanată (sindromul Nelson) deoarece celulele tumorale secretă nu numai ACTH, ci și βMSH, precum și semne neurologice prin compresiunea structurilor regiunii selare. Nu s-a precizat încă legătura dintre aceste tumori care apar după adrenalectomie pentru sindromul Cushing și adenoamele cu celule bazofile, descrise inițial de Cushing drept cauză a hiperplaziei corticosuprarenaliene bilaterale.

Sarcina nu este influenţată de tumorile hipofizare secretante de ACTH decît în cazurile severe, de aceea tratamentul de elecţie este cel radiologic, iar dacă se consideră necesară intervenţia chirurgicală, este recomandabil să fie amînată pînă după naştere (2).

În disgravidiile tardive s-au observat creşteri masive ale secreţiei de ACTH (98,8±42,4 ng/l), concomitent cu scăderea producţiei de cortizol (292±81 ng/l) şi cu scăderea raportului ACTH/cortizol (0,350±0,220). Probabil că în aceste cazuri hipersecreţia de ACTH este consecinţa diminuării cortizolemiei, consecutivă gravelor leziuni corticosuprarenaliene.

Hiperpituitarismul galactotropic (sindromul Forbes-Albright) este o entitate clinică extrem de rară, caracterizată prin galactoree intermitentă — obişnuit doar cîteva picături de lapte care se exprimă la presiune — hipertrofie mamară, amenoree de lungă durată, atrofia organelor genitale externe, lărgirea şeii turceşti, creşterea secreţiei de prolactină şi scăderea secreţiei de gonadotropine şi estrogeni. Sindromul este determinat de lezări ale centrilor sexuali din eminenţa mediană a *tuber cinereum*-ului de către tumori ale planşeului ventriculului al III-lea (craniofaringioame etc.), fracturi ale bazei craniului, embolii sau procese degenerative, uneori tumori hipofizare care secretă în exces, atît prolactină, cît şi somatotropină. Dealtfel, cercetări recente au precizat că hipersecreţia de prolactină este obişnuită în tumorile hipofizare considerate inainte ca nesecretante, uneori ajungînd chiar la valori foarte ridicate (500 ng/ml), dar fără a se însoţi de galactoree. Se pare că în sindromul Forbes-Albright excesul de prolactină este consecinţa lipsei de secreţie sau a imposibilităţii ajungerii la nivelul adenohipofizei a PIF.

Sindromul Chiari-Frommel este caracterizat printr-un hiperpituitarism galactotropic apărut în cursul perioadei puerperale. Lactaţia debutează normal şi apoi, fie din cauză că este prelungită deliberat, fie pentru că activitatea menstruală nu se reia spontan, lactaţia continuă uneori ani de zile după naştere. În ultimii ani au fost descrise cazuri de sindrom Chiari-Frommel asociate cu tumori ale bazei creierului (craniofaringioame, adenoame pituitare, în special cromofobe), dar şi după fracturi ale bazei craniului, survenite în timpul gravidităţii. Determinările hormonale au arătat o secreţie persistentă de prolactină, neînsoţită de secreţie de gonadotropine, de aceea nu se mai produce maturaţia foliculară şi nici ovulaţia, pacientele fiind amenoreice, iar biopsiile de endometru şi frotiurile au aspect atrofic. Sindromul Chiari-Frommel se datorează leziunilor hipotalamice care distrug zonele în care se elaborează *releasing* hormonii, dovadă absenţa gonadotropinelor, dar şi a PIF, de aceea creşte secreţia prolactinică. Dacă sindromul nu cedează spontan se va institui un tratament ciclic estro-progesteronic, care uneori este urmat de rezultate bune. În caz contrar, dacă se presupune că este vorba de o anomalie a factorilor inhibitori luteotrofici, se va administra clomifen sau HMG urmat de HCG (31).

Bibliografie selectivă

1. ANCES L.G., POMERANTZ S.L. — *Gynecol. Invest.*, 1975, *5*, 38 (abstr.)
2. BECKER F.O., REEVES B.D., ECONOMU S.G. — Endocrine gland surgery in pregnancy. În vol.: „Surgical disease in pregnancy". (sub red. Barber H.R., Graber E.A.), Saunders W.B. Comp., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 265.

3. BOTELLA LLUSIA J., MOSCOVIC E.A. — Endocrinology of woman, Saunders W.B. Comp., Philadelphia-London-Toronto, 1973, p. 700 și 974.
4. BROWN J.J., CHINN R.H., LEVER A.F., ROBERTSON J.L. — *Lancet*, 1969, *I*, 237.
5. CARFAGNO S.C., DURANT T.M., SHUMAN C.R. — *Arch. intern. Med.*, 1953, *92*, 542.
6. CHARD T. — The hypothalamus and posterior pituitary of the fetus in the initiation of labour. În vol.: „Recent progress in obstetrics and gynaecology" (sub red. Persianinov L.S., Chervakova T.V., Presl I.), Excerpta Medica — Amsterdam, Avicenum — Praga, 1974, p. 45—56.
7. DELECOURT M., MONNIER J.C., BEGUERI F. — *Rev. franç. Gynec.*, 1967, *62*, 233.
8. DOKUNOV S.I., MILUNOV S.C., TREPETSHOV S.P. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1974, *81*, 22.
9. FAIMAN C., RYAN R.J., ZWICEK S.J., RUBIN M.E. — *J. clin. Endocr.*, 1968, *28*, 1 323.
10. FRIESEN L.G., FOURNIER P., DESJARDINS P. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1973, *16*, 25.
11. GANONG N.F. — Review of medical physiology, ed. a VII-a, Lange Medical Publications, Los Altos, 1975.
12. GILLESPIE A., BRUMMER H.C., CHARD T. — *Brit. med. J.*, 1972, *I*, 543.
13. GOVAN A.D.T. — *J. Endocr.*, 1968, *40*, 421.
14. GREENBLATT R.B., VAZQUEZ E., MCLENDON L.C. — *Fertil. and Steril.*, 1956, *7*, 498.
15. HAWKER R.W., NORTH W.G., COBBERT L.C., LANG L.P. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1967, *74*, 430.
16. HENDRICKS C.H. — *Obstet. Gynec. Surv.*, 1954, *9*, 323.
17. HYTTEN F.C., LIND T. — Paramètres biologiques de la grossesse, Ciba-Geigy, Ltd., Basel, 1974.
18. JAFFE R.B., LEE P.A., MIDGLEY A.R. — *J. clin. Endocr.*, 1969, *29*, 1 281.
19. KAPLAN S.L., GRUMBACH M.M — *J. clin. Endocr.*, 1965, *25*, 137.
20. L'HERMITE M., ROBYN C. — *Ann. Endocr. (Paris)*, 1972, 33, 357.
21. MUKHERJEE K., SWYER G.L. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1972, *79*, 504.
22. NAKANO R., KAJOSHIMA F., KATAYEMA K., MIZUNO T., WASHIO H., TOJO S. — *Acta gynec. obstet. scand.*, 1974, *53*, 259.
23. PARLOW A.F., DAANE P.A., DIGNAM W.J. — *J. clin. Endocr.*, 1970, *31*, 213.
24. PETERSON E.R. — Cortizol. În vol.: „Endocrinology of pregnancy" (sub red. Fuchs S. și Klopper A.), Ed. Harper and Row, London, 1975, p. 155.
25. RENAUD R., GANDAR R., BRETTES J.P., BOCK A. — Modifications générales de l'organisme maternal au cours de la grossesse. Encycl. méd. chir., Paris, 9—1975, *Obstétrique*, 5 008, A-10.
26. SCHNEEBERG N.G., PERLOFF W.H., ISRAEL G.I. — *J. amer. med. Ass.*, 1960, *172*, 20.
27. SHARMA S.C., HIBBARD S.H., HAMLETT J.D., FITZPATRICK R.J. — *Brit. med. J.*, 1973, *I*, 709.
28. SOMMERS S.C. — *Lab. Invest.*, 1959, *8*, 588.
29. TALAS M., MIDGLEY A.R., JAFFE R.B. — *J. clin. Endocr.*, 1973, *36*, 817.
30. THEOBALD G.W. — *Obstet. gynec. Surv.*, 1968, *23*, 109.
31. WILLIAMS R.H. — Textbook o fendocrinology, ed. a V-a, Saunders W.B. Comp., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 55.

Funcția corticosuprarenaliană

Corticosuprarenala se hipertrofiază compensator în timpul sarcinii, examenul histologic evidențiind un proces hiperplazic intens, în special în zona fasciculată, în contrast cu zona reticulată, care apare relativ subțiată. Aceste modificări structurale se însoțesc și de importante modificări funcționale.

Corticosuprarenala produce peste 40 de corticosteroizi, derivați ai colesterolului, dintre care numai unii se secretă în cantități suficient de mari ca să exercite efecte hormonale bine definite și anume, glucocorticoizii cortizol și corticosteron, mineralocorticoizii aldosteron şi deoxicorticosteron (DOC) şi androgenul dehidroepiandrosteron (DHEA). Studiul variaţiilor cantitative ale acestor hormoni în timpul sarcinii este îngreuiat de intervenţia placentei şi a fătului ca surse de producere hormonală. Dacă producţia de corticosteroizi de către placentă apare nesigură, în schimb este bine dovedit că fătul poate sintetiza aceşti hormoni, care trec în cantităţi neglijabile şi în circulaţia maternă. Deci, în condiţii fiziologice sursa primară de corticosteroizi a gravidei este reprezentată de către corticosuprarenale.

Glucocorticoizii cresc în cursul sarcinii aşa cum arată creşterea concentraţiei plasmatice a 17-OHCS (Fig. 33.) (1, 16). Dintre aceşti hormoni cel mai bine studiat a fost cortizolul. Datele actuale asupra producţiei de cortizol în timpul sarcinii sînt discordante, unii autori ajungînd, prin diluţie izotopică, la concluzia că în ultimul trimestru al sarcinii producţia medie zilnică este de 15,5 mg, faţă de 18,1 mg la negravide, dar în timpul travaliului rata producţiei creşte de două-trei ori (15), în timp ce alţi autori dau valori crescute în ultima lună a sarcinii, poate din cauză că determinările au fost efectuate la gravide intrate în travaliu (5).

Concentraţia plasmatică a cortizolului creşte uşor încă din primul trimestru al sarcinii, iar în trimestrele următoare creşte intens, atingînd valori de două—trei ori superioare celor de la negravide. Valorile sînt diferite în funcţie de metoda de dozare; astfel, într-un studiu s-a obţinut, în săptămînile 12—13 de sarcină, o concentraţie plasmatică medie a 17-OHCS de 21,5 µg/100 ml, la termen s-a ajuns la 40 µg/100, iar în timpul travaliului la 53,9 µg/100 ml; în cazurile în care s-a efectuat o cezariană profilactică s-au notat doar creşteri minime între debutul intervenţiei şi extracţie (2).

Cortizolul circulă în plasmă în proporţie de 90% legat de o globulină de provenienţă hepatică — transcortina — a cărei sinteză este stimulată de estrogeni, iar restul de 10% se află în stare liberă. Capacitatea transcortinei de a lega cortizol este saturată la cortizolemii de 30—40 µg/100 ml. Creşterea sintezei de transcortină va avea ca urmare fixarea unei cote mai ridicate de cortizol, concomitent cu scăderea cotei libere, care, prin mecanismul de *feedback* negativ, va stimula descărcarea de ACTH şi producerea în exces de cortizol, mai ales că sensibilitatea corticosuprarenaliană la ACTH creşte progresiv cu cît avansează sarcina. Astfel, ca urmare a hiperestrogenemiei sarcinii şi a sintezei crescute de transcortină, va creşte atît cota legată, cît şi cea liberă de cortizol. Importantă pentru influenţa pe care o exercită asupra cotei libere de cortizol este şi competiţia dintre progesteron şi cortizol pentru transcortină, deoarece concentraţiile crescute de progesteron de la sfîrşitul sarcinii măresc fracţiunea liberă a cortizolului prin limitarea fixării sale pe globulina transportoare. S-au constatat de asemenea modificări ale catabolismului 17-OHCS în timpul sarcinii. Estrogenii, inhibînd activitatea unor enzime hepatice care reduc aceşti hormoni (12), scad producerea şi eliminarea urinară de tetrahidroderivaţi (cortol şi cortolon), în schimb, nemodificînd hidroxilarea cortizolului în poziţia 6, cresc derivaţii hidroxilaţi. Totuşi, diminuarea reducerii 17-OHCS este mai intensă decît stimularea hidroxilării, ceea ce explică alungirea timpului de semiviaţă a cortizolului în timpul sarcinii.

Excreţia urinară a cortizolului liber se pare că nu se modifică la gravide, comparativ cu valorile obţinute la negravide (15—83 µg/24 de ore) (9), iar eliminările urinare ale metaboliţilor cortizolului sînt apreciate diferit de diverşi autori, din cauză că metodele utilizate nu dozează aceleaşi substanţe. Cei mai mulţi autori au obţinut creşteri ale 17-OHCS, 17-oxisteroizilor şi 17-steroizilor oxigenaţi (noile denumiri pentru 17-CS şi, respectiv, 17-steroizii cetogeni), aceste creşteri fiind mici în prima jumătate a sarcinii şi amplificîndu-se apoi rapid pînă la niveluri cu aproximativ 50% superioare la sfîrşitul sarcinii (Fig. 34) (5, 19).

Creşterile cortizolemiei din timpul sarcinii la valori asemănătoare celor din sindromul Cushing nu determină un hipercortizolism adevărat, deoarece cota cea mai mare este fixată de proteine şi deci este mai puţin activă. Ca urmare, tabloul clinic de hipercortizolism uşor, caracterizat prin vergeturi, glicozurie, hipertensiune arterială, diminuarea rezistenţei capilare etc., nu aparţine sarcinii normale (11).

Semnificaţia biologică a creşterii secreţiei de cortizol în timpul sarcinii nu este lămurită, mai ales că nu s-au constatat diferenţe în evoluţia clinică a sarcinii la gravide cu cortizolemie scăzută sau crescută, iar femeile cu suprarenalectomie bilaterală pot duce la termen sarcina, fără a fi nevoie să se schimbe tratamentul anterior.

Mineralocorticoizii cresc de asemenea în cursul sarcinii, cel mai bine studiat fiind aldosteronul, care dealtfel este şi cel mai puternic mineralocorticoid. Producţia de aldosteron este mult crescută la gravide faţă de negravide, mai ales în ultimul trimestru al sarcinii. Astfel, un studiu pe 57 de gravide menţinute cu un aport sodat zilnic de 80—190 mEq a arătat că, de la aproximativ 380 µg/24 de ore în săptămîna a 15-a, producţia zilnică de aldosteron creşte la 840 µg în săptămîna a 20-a, se menţine apoi cu variaţii mici pînă în săptămîna a 33-a, după care creşte brusc, atingînd aproape de termen valori medii de peste 1 500 µg/24 de ore, dar cu variaţii individuale între 248—2 250 µg/24 de ore (23). Concomitent cresc atît concentraţia serică a hormonului, în ultimul trimestru valorile fiind cuprinse între 200—700 ng/l faţă de 100—200 ng/l la negravide, cît şi eliminările urinare, care, de la valori sub 1 µg/24 de ore la negravide, cresc progresiv în timpul sarcinii pînă la 3,6 ± 2,5 µg/24 de ore în ultimul trimestru (Fig. 34), de asemenea cu variaţii individuale foarte mari, încă neexplicate. Trebuie menţionat că la gravide o cotă mai mare de aldosteron este conjugată în 18-glucuronid, care apare în urină (9).

Mecanismul stimulării secreţiei de aldosteron la gravide nu este încă lămurit. Se ştie că în condiţii fiziologice principalii stimuli pentru secreţia de aldosteron sînt variaţiile volemiei, care influenţează baroreceptorii intrarenali şi variaţiile concentraţiei urinare a Na^+ şi K^+, care sînt percepute de celulele din *macula densa*. Aceste variaţii influenţează activitatea secretorie a celulelor zonei glomerulate corticosuprarenaliene, în special prin intermediul sistemului renină-angiotensină (S.R.A.). În primele două trimestre de sarcină acest complex atinge valori de cinci—zece ori superioare celor de la negravide, atît prin stimularea sub efect progesteronic a secreţiei de renină de către aparatul juxtaglomerular al gravidei, deşi unii autori au preconizat şi intervenţia unor surse extrarenale de renină (uter, placentă, făt), cît şi prin stimularea sintezei hepatice de angiotensinogen, consecutivă excesului de estrogeni. În condiţii fiziologice, controlul secreţiei de aldosteron se face printr-un mecanism de *feedback*, secreţia crescută de aldosteron diminuînd activitatea S.R.A. şi, consecutiv, scăzînd secreţia de aldosteron. În timpul sarcinii acest mecanism este perturbat, secreţia de aldosteron crescînd progresiv, mai ales spre sfîrşitul sarcinii. Cu toate acestea, mecanismele de reglare a secreţiei de aldosteron continuă să acţioneze, aşa cum reiese din constatarea că un regim bogat în NaCl diminuează secreţia şi excreţia de aldosteron, iar administrarea clorotiazidei la gravide este urmată de creşterea rapidă a secreţiei de aldosteron. Pe baza acestor date s-a ajuns la concluzia că la gravida normală secreţia crescută de aldosteron reprezintă un răspuns compensator la o creştere sub un optimum necesar a conţinutului în NaCl al organismului şi a volumului lichidelor extracelulare şi nu este în nici un caz cauza retenţiei excesive de sodiu.

Studiul comparativ al activităţii S.R.A. şi al secreţiei de aldosteron în timpul sarcinii arată că nu există corelaţii, activitatea S.R.A. fiind mai puţin intensă în ultimul trimestru al sarcinii, cînd secreţia de aldosteron atinge valorile maxime. Lipsa de corelaţii poate fi consecinţa, fie a creşterii masive în ultimul trimestru al sarcinii a activităţii angiotensinazei — enzimă care inactivează angiotensina — sau a diminuării sensibilităţii la angiotensină, fie a stimulării secreţiei de aldosteron de către cantităţile crescute de progesteron şi estrogeni (12, 13).

Deoxicorticosteronul (DOC), un alt mineralocorticoid secretat obişnuit în cantităţi asemănătoare cu aldosteronul, dar avînd o activitate mineralocorticoidă doar de aproximativ 3% din a acestuia, se secretă de asemenea în cantităţi crescute la gravide. Concentraţia plasmatică a DOC la negravide este sub 0,10μg/l, iar la gravide după săptămîna a 24-a creşte uşor, ajungînd în trimestrul al treilea la 2,55μg/l (4). S-a crezut că sursa principală de DOC ar fi suprarenala fetală, deoarece concentraţia acestui hormon în sîngele cordonal este mult mai ridicată, comparativ cu aceea din sîngele matern, iar administrarea de dexametazonă la mamă nu diminuează concentraţia DOC. Recent s-a arătat însă că administrarea de ACTH la gravide determină creşterea eliminărilor urinare de tetrahidrodeoxicorticosteron, la fel ca la negravide (7). Nu se cunosc mecanismele de reglare a secreţiei de DOC la gravide şi nici influenţele exercitate de acest hormon asupra metabolismului sodiului.

Androgenii, sintetizaţi nu numai de către zonele fasciculată şi reticulată ale corticosuprarenalei, dar şi de stroma foliculului şi a corpului galben şi de celulele Leydig din testiculul fetal, s-au bucurat de o atenţie deosebită în cursul sarcinii, mai ales după descoperirea corelaţiilor pe care le au cu sinteza estrogenilor şi a cortizolului în cadrul unităţii feto-placentare. Nivelul plasmatic al testosteronului creşte lent începînd din săptămîna a noua a sarcinii, atinge în primul trimestru valori duble şi în ultima lună valori de trei-şapte ori mai mari, comparativ cu media de la negravide, iar după naştere testosteronemia scade brusc. Androstendionul prezintă modificări asemănătoare cu cele ale testosteronului, cu o creştere rapidă în săptămîna a 37-a sarcinii, cu valori de trei-patru ori mai mari faţă de cele ale negravidelor în timpul naşterii şi cu scăderi rapide din prima zi *post partum* (9). În schimb, dehidroepiandrosteronul (DHEA) scade progresiv în timpul sarcinii, fiind transformat în estrogeni la nivel placentar. Cu toate că în timpul sarcinii creşte atît concentraţia testosteronului, cît şi a androstendionului, nu sînt semne de masculinizare nici la mamă şi nici la făt, din cauza creşterii concomitente a capacităţii de legare a proteinelor plasmatice sub efectul excesului estrogenic. Ca urmare, cota liberă de testosteron şi de DHEA are valori de aproximativ jumătate faţă de aceea de la negravide, iar androstendionul este ceva mai crescut (17).

Eliminările urinare de androgeni nu sînt modificate în timpul sarcinii, fiind de 12,9 ± 9,2μg/24 de ore pentru testosteron şi de 16,1 ± 16,2g/24 de ore pentru epitestosteron. S-au semnalat însă diferenţe în ceea ce priveşte nivelul eliminărilor urinare de androgeni legate de sexul fetal, la gravidele cu feţi de sex masculin media eliminărilor zilnice fiind de 17,3 ± 8,9 µg, iar la gravidele cu feţi de sex feminin, doar 6,4 ± 4,8 µg (18).

Fiziopatologia corticosuprarenaliană la gravide

Efectele importante metabolice ale corticosteroizilor explică gravele repercusiuni asupra sarcinii ale afecţiunilor suprarenaliene însoţite de alterări ale secreţiei hormonale.

Hiperfuncţia corticosuprarenaliană, caracterizată prin *hipersecreţie de aldosteron* (hiperaldosteronismul primar sau secundar), *hipersecreţie de glucocorticoizi* (sindromul Cushing) sau *hipersecreţie de androgeni*, din cauza lipsei congenitale a unor enzime care intervin în sinteza glucocorticoizilor (sindromul adrenogenital), însoţeşte rareori sarcina, deoarece toate aceste sindroame hiperhormonale produc alterări ale ciclului menstrual şi infertilitate. În cazurile în care survine o sarcină sînt de aşteptat o serie de efecte nocive asupra evoluţiei ei, datorate în special hipertensiunii arteriale care însoţeşte aceste sindroame (a se vedea „Hipertensiunile arteriale secundare").

Terapia corticoidă, frecvent administrată pe perioade îndelungate, ridică importante probleme în cursul sarcinii. Uneori pacientele primesc acest tratament încă înainte de sarcină, alteori corticoterapia trebuie instituită în timpul sarcinii. O serie de cercetări par a demonstra că terapia corticoidă poate fi administrată fără pericole în tot timpul sarcinii. Astfel, urmărirea a 29 de sarcini, la 21 de gravide, dintre care la 17 tratamentul se aplica dinainte de sarcină şi la 12 a fost început în timpul sarcinii, a arătat că s-au născut 26 de copii viabili, un copil mort, macerat, la 28 de săptămîni şi un copil mort la 39 de săptămîni, probabil ca urmare a unei grave nefropatii materne (24). Deşi experimental s-a constatat că dozele mari de corticosteroizi sînt teratogene, în studiul menţionat nu s-au observat asemenea efecte, iar durata sarcinii şi greutatea la naştere au fost normale. Alţi autori însă, pe un studiu efectuat pe 30 de femei, în 34 de sarcini în timpul cărora au primit prednison, au găsit opt copii născuţi morţi şi opt „cu risc", comparativ cu un lot de femei cu boli generale similare, care nu au primit corticoterapie şi care au născut 30 de copii normali, trei prematuri şi unul născut mort. Autorii sugerează că inhibiţia produsă de prednison asupra creşterii placentare, demonstrată experimental, ar putea să aibă loc şi la femeie (22).

Insuficienţa corticosuprarenaliană anterioară sau concomitentă sarcinii nu poate fi corectată prin corticosteroizii secretaţi de făt şi poate şi de placentă, deoarece aceste surse extracorticosuprarenale furnizează obişnuit cantităţi prea mici de hormoni faţă de necesităţile crescute ale organismului gravid. Dealtfel s-a constatat că la gravide cu boală Addison suprimarea administrării cortizonului este urmată de dispariţia aproape completă a metaboliţilor urinari ai acestui hormon.

Deficitul de corticosteroizi poate fi consecinţa atrofiei idiopatice corticosuprarenaliene—afecţiune incompatibilă cu sarcina — a distrugerii glandei de către tuberculoză sau cancer (boala Addison), a suprarenalectomiei bilaterale sau a disgravidiei tardive.

Boala Addison, complicaţie extrem de rară a sarcinii înainte de introducerea corticoterapiei, deoarece boala producea infertilitate, nu a devenit mai frecventă nici după aceea, din cauza scăderii incidenţei tuberculozei corticosuprarenaliene. Deşi prin aplicarea corticoterapiei s-a schimbat radical prognosticul gravidelor cu boală Addison, sarcina la aceste paciente rămîne încă grevată de riscuri crescute, mai ales în perioada iniţială, în travaliu şi *post partum* (3, 14). În sarcina precoce, agravarea evoluţiei bolii Addison este consecinţa fie a avorturilor, fie a vărsăturilor repetate (*hiperemesis*), care, în condiţiile de anorexie, greţuri şi vome caracteristice bolii de fond, pot declanşa în cîteva ore un colaps vascular (criza addisoniană), care necesită instituirea unui tratament medical de urgenţă. Riscul cel mai mare este însă în travaliu şi în *post partum*, prin acţiunea nocivă conjugată a hemoragiei, deshidratării, tulburărilor hidro-electrolitice, infecţiei etc. Studii mai vechi subliniază gravitatea sarcinii la pacientele cu boală Addison. Astfel, o cercetare efectuată pe 72 de gravide cu boală Addison a arătat că sarcina precoce a determinat agravarea bolii în 87,5% din cazuri, în timp ce în sarcinile avansate s-au observat ameliorări în 68,2% din cazuri; sarcina a fost dusă la termen în 78,3% din cazuri, în 4,4% s-a produs avort spontan şi în 17,3% a fost necesară întreruperea terapeutică a sarcinii. Dacă evoluţia sarcinii nu pare a fi afectată semnificativ de boala Addison, în schimb mortalitatea maternă a fost net crescută, ajungînd la 77,8% la gravidele care nu au primit terapie hormonală, la 29,4% la cele care au primit extracte corticosuprarenaliene mai puţin active şi la 10,8% la cele tratate cu extracte active (6). Corticoterapia actuală a influenţat enorm evoluţia sarcinii la gravidele cu boală Addison, astfel încît se poate afirma că, dacă sarcina nu este tulburată prin apariţia vreunei complicaţii, evoluţia sa la addisoniene se desfăşoară fără incidente pentru mamă sau făt. De obicei, gravidele cu boală Addison, menţinute înainte de sarcină în echilibru cu o anumită doză de corticosteroizi, nu necesită în timpul sarcinii suplimentarea dozei decît cu ocazia unor complicaţii (*hiperemesis*, hemoragie, infecţie etc.). În ultima parte a sarcinii se recomandă chiar supravegherea concentraţiei serice de sodiu şi potasiu, deoarece dozele hormonale substitutive obişnuite pot ajunge prea mari, ca urmare a descărcării în circulaţia maternă a unor hormoni cu acţiune mineralocorticoidă de provenienţă fetală şi/sau placentară. La debutul travaliului, în afara dozelor obişnuite de corticosteroizi, se va administra o doză de 200 mg hidrocortizon i.m. şi apoi cîte 100 mg la fiecare 12 ore, pînă la naştere, după care dozele de cortizol vor fi diminuate progresiv, astfel încît în şase zile să se ajungă din nou la doza obişnuită. Dacă se planifică terminarea sarcinii prin cezariană, administrarea cortizolului va începe cu 24 de ore înainte de operaţie (14).

Suprarenalectomia bilaterală, efectuată pentru diverse afecţiuni, permite supravieţuirea în condiţii de echilibru printr-o terapie de substituţie adecvată. Sarcinile observate la asemenea paciente au fost duse la termen fără incidente, cu condiţia ca în primul trimestru gravida să fi primit 20—30 mg cortizol pe zi. În cel de al doilea trimestru, prin intrarea în funcţiune a secreţiei fetale şi/sau placentare de corticosteroizi, terapia de substituţie trebuie suspendată, existînd pericolul, ca printr-un exces de corticosteroizi, să fie facilitată instalarea unei disgravidii tardive.

Disgravidia tardivă determină, prin mecanisme încă necunoscute, scăderea producţiei de corticosteroizi. Astfel, secreţia zilnică de aldosteron, faţă de media de 352 µg la gravidele normale, a fost de 232 µg în forme benigne de eclampsism şi de 247 µg în formele grave (21), iar excreţia urinară, faţă de media de 80 µg/24 de ore în sarcinile normale, a fost de 40 µg/24 de ore în preeclampsie şi sub 20 µg/24 de ore în eclampsie (20); de asemenea, secreţia de cortizol este ușor scăzută la preeclamptice și ritmul nictemeral ușor modificat, valorile la miezul nopții fiind mai scăzute decît la gravidele normale (8). În schimb, nu s-au constatat modificări ale valorii deoxicorticosteronului la preeclamptice, comparativ cu valorile de la gravidele normale (4).

Bibliografie selectivă

1. ADADEVOH B.K., AKINLA O. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1971, *78*, 712.
2. ARNAUD P., DARGENT D., FARGIER P., LASNE Y., SOLOMON B. DOLYFUSS J.M., MAGNIN P. — Evolution au cours de la grossesse et du travail de l'accouchement du taux des 17-hydroxycorticoïdes (17-OHCS) dans le sang maternel et le sang foetal. În vol.: „Avortement et parturition provoqués", Ed. Masson, Paris, 1954, p. 209.
3. BRENT F. — *Amer. J. Surg.*, 1950, *79*, 645.
4. BROWN R. D., SCOTT C. A., LIDDLE G.W. — *J. clin. Endocr.*, 1972, *35*, 736.
5. COPE C.L., BLACK E. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1959, *66*, 404.
6. DAVIS M.E., PLOTZ E. — *Obstet. gynec. Surv.*, 1956, *11*, 1.
7. EHRLICH E.N., BIGLIERI E.C., LINDHEIMER M.D. — *J. clin. Endocr.*, 1974, *38*, 701.
8. GALVAO-TELES, BURKE C.W. — *Lancet*, 1973, *1*, 737.
9. HYTTEN F.C., LIND T. — Paramètres biologiques de la grossesse, Ciba-Geigy Ltd., Basel, 1974.
10. HUNT A.B., McCONAHEY W.M. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1953, *66*, 970.
11. JAYLE M.F., PASQUALINI J.R. — Métabolisme des hormones corticosurrénales au cours de la grossesse humaine. În vol.: „Hormonologie de la grossesse humaine", Ed. Gauthier-Villars, Paris, 1965, p. 167.
12. KATZ F.H., KAPPAS A. — *J. clin. Invest.*, 1967, *46*, 1 768.
13. KLOPPER A. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1970, *107*, 807.
14. McCLURE BROWNE J.C., DIXON G. — Browne's antenatal care, ed. a X-a, Ed. J. și A. Churchill, London, 1970, p. 245.
15. MIGEON C.J., KENNY F.M., TAYLOR F.F. — *J. clin. Endocr.*, 1968, *28*, 661.
16. MUKHERJEE K., SWYER G.J. —*J. Obstet Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1972, *79*, 504.
17. RIVAROLA M.A., FOREST M.G., MIGEON C.J. — *J. clin. Endocr.*, 1968, *28*, 34.
18. SCHOLLBERG K., SEILER E., HOLTORFF J. — *Acta endocr.*, 1969, *60*, 579.
19. SCHÜLLER E. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1957, *23*, 345.
20. STARK G. — În vol.: „Spätegestose (sub red. Rippmann E.T.), Ed. Schwabe, Basel, 1970, p. 140.
21. THOMAS J.P., FLYNN T.G. — *Clin. Sci.*, 1964, *26*, 69.
22. WARRELL D.W., TAYLOR R. — *Lancet*, 1968, *I*, 117.
23. WATANABE M., MEEKER C.L., GRAY M.J., SIMS E.A., SOLOMON S.J. — *Clin. Invest.*, 1963, *42*, 1 619.
24. YAAKEL D.B., KEMPERS R.D., McCONAHEY W.M. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1966, *96*, 985.

Funcția medulosuprarenaliană

Catecolaminele, epinefrina și norepinefrina, hormoni ai medulosuprarenalei, dar și mediatori chimici eliberați din fibrele adrenergice simpatice postganglionare, nu se știe cu precizie ce variații suferă în timpul sarcinii, deoarece puținele studii efectuate au furnizat rezultate neconcordante (2). Astfel, studiul concentrației sanguine a catecolaminelor, în legătură cu ipoteza participării lor la desfășurarea travaliului, nu a arătat modificări față de valorile medii de la negravide și nici nu a putut stabili vreo corelație cu travaliul (3). În schimb, un alt studiu transversal, efectuat pe un mare număr de gravide, a dus la concluzia că în timp ce concentrația sanguină a norepinefrinei scade, aceea a epinefrinei crește în cursul celui de al doilea trimestru al sarcinii la peste 50% din gravidele studiate (4). Eliminările urinare de epinefrină și norepinefrină s-au dovedit de asemenea nemodificate față de cele de la negravide sau în timpul nașterii, în sarcina normală tardivă, atît în repaus, cît și după efort fizic (5).

Fiziopatologia medulosuprarenaliană la gravide

Singura afecțiune medulosuprarenaliană care poate altera evoluția sarcinii este feocromocitomul, tumoare secretantă de catecolamine (a se vedea „Hipertensiunile arteriale secundare“).

Bibliografie selectivă

1. CASTREN O.—*Acta pharmacol. (Kbh.)*, 1963, *20*, suppl. 2.
2. HYTTEN F.E., LEITCH ISABELLA — The physiology of human pregnancy, ed. a II-a, Blackwell Scientific Publications, Oxford-London-Edinburgh, 1971.
3. ISRAEL S.L., STROUP P.E., SELIGSON H.T., SELIGSON D. — *Obstet. and Gynec.*, 1959, *14*, 68.
4. STONE M.L., PILIERO S.J., HAMMER H., PORTNOY A. — *Obstet. and Gynec.*, 1960, 16, 674.
5. ZUSPAN F.P. — *J. clin. Endocr.*, 1970, 30, 357.

Funcția tiroidiană

Hormonii tiroidieni mențin metabolismul tisular la un nivel optim, stimulează consumul tisular de O_2, intervin în reglarea metabolismului glucidic și lipidic, în procesele de creștere și dezvoltare etc. Aceste multiple acțiuni permit presupunerea că activitatea tiroidiană trebuie să se modifice în timpul sarcinii pentru activarea corespunzătoare a metabolismului matern și mai ales a celui fetal. Explorarea tiroidiană a gravidelor a confirmat această ipoteză, dar în același timp a adus și o mare confuzie, din cauza interpretării eronate a rezultatelor obținute prin diverse metode. Fără intenția de a intra în detalii asupra sintezei hormonilor tiroidieni și a reglării secreției lor, trebuie reamintite cîteva date fundamentale pentru înțelegerea influenței sarcinii asupra activității tiroidei.

Hormonii tiroidieni principali — tiroxina sau tetraiodotironina (T_4) și triiodotironina (T_3) — sînt aminoacizi iodați, sintetizați în coloidul folicular. Celulele epiteliale foliculare extrag din circulație iodul și sintetizează o glicoproteină bogată în tirozină—tiroglobulina. Prin iodarea moleculelor de tirozină legate de tiroglobulină rezultă monoiodotirozina (MIT), care, iodată încă o dată, se transformă în diiodotirozină (DIT), iar prin condensarea acestor tirozine iodate rezultă hormonii tiroidieni: T_3 prin condensarea unei molecule de MIT cu una de DIT și T_4 prin condensarea a două molecule de DIT. Hormonii sintetizați se depun în coloidul folicular, de unde sînt mobilizați prin pinocitoza fragmentelor de coloid de către celulele foliculare, urmată de hidroliza legăturilor dintre reziduurile iodate și molecula de tiroglobulină, sub influența proteazelor lizosomale. Prin aceste procese se eliberează în celulele tiroidiene diversele tirozine iodate, T_3 și T_4 fiind apoi descărcate în circulație, iar MIT și DIT fiind deiodate și reutilizate. Eliberarea hormonilor tiroidieni din tiroglobulină și descărcarea lor în circulație sînt controlate de TSH hipofizar, care stimulează activitatea adenilciclazei din membranele celulelor tiroidiene, crescînd rapid cAMP intracelular și, consecutiv, stimulînd oxidarea glucozei, în special pe calea șuntului hexozomonofosfat, care furnizează NADPH şi alte coenzime necesare reacţiilor care intervin în sinteza şi descărcarea hormonilor tiroidieni. TSH stimulează de asemenea şi sinteza tiroidiană de tiroglobulină (6).

Hormonii tiroideni sînt transportaţi în sînge în cea mai mare parte legaţi de proteine plasmatice, în special de o globulină specifică—TBG (*Thyroxine Binding Globuline*) — şi într-o proporţie redusă de o fracţiune prealbuminică (TBPA) şi de albumine. Doar 0,3 ng/100 ml (0,04%) din T_4 şi 1,5 ng/100 ml (0,5%) din T_3 se află în plasmă sub formă liberă, aceste cantităţi minime avînd însă cea mai mare importanţă funcţională, deoarece sînt cele active la nivel celular şi cele care reglează, prin mecanismul de *feed-back*, secreţia şi descărcarea de hormoni tiroidieni (6).

Sarcina normală provoacă importante modificări structurale şi funcţionale tiroidiene. Volumul glandei creşte uşor şi omogen, tiroida devenind palpabilă la 50—70% din gravidele normale (2), şi revine la normal după aproximativ două săptămîni de la naştere. Examenul histologic al tiroidei arată hipervascularizaţia epiteliului şi diminuarea coloidului depus în acini, modificări care traduc hiperactivitatea glandulară (19). Concentraţia plasmatică a iodului anorganic (PII) este scăzută la jumătate dintre gravide, comparativ cu valorile de la negravide (1 µg/l faţă de 2 µg/l) (1). Această modificare probabil că se datorează în special creşterii iodocaptării tiroidiene (15), deoarece eliminările renale absolute de iod nu se modifică, deşi *clearance*-ul renal creşte mult, ca urmare a scăderii PII, iar cantităţile de iod necesitate de tiroidă, ţesuturile fetale şi glanda mamară sînt minime. Mai recent, dozările radioimunologice ale hormonilor tiroidieni au demonstrat creşteri ale concentraţiei lor sanguine; T_3 creşte uşor şi constant, atingînd valorile maxime la sfîrşitul primului trimestru (17) sau în cursul celui de al doilea (14), iar T_4 creşte mai intens decît T_3 şi se menţine la niveluri ridicate tot timpul sarcinii. Determinarea cotei libere plasmatice de hormoni tiroidieni arată că T_3 scade uşor sub valoarea normală şi se menţine scăzut pînă la termen, iar T_4 rămîne în limite normale tot timpul sarcinii (18), aceste modificări fiind consecinţa creşterii pînă la valori duble faţă de cele de la negravide a TBG, începînd din săptămînile 8—12 de sarcină şi pînă la termen (11, 5).

Reglarea activităţii tiroidiene este modificată în timpul gravidităţii prin intervenţia unor hormoni placentari. Aşa cum s-a menţionat înainte, secreţia hipofizară de TSH nu se modifică în timpul sarcinii (8), dar cu toate acestea secreţia de hormoni tiroidieni creşte, consecutiv acţiunii estrogenilor, progesteronului şi, poate, şi a tirotropinei corionice (HCT).

Estrogenii măresc conţinutul globulinic al plasmei, concomitent crescînd pînă la dublu şi capacitatea totală de legare a hormonilor tiroidieni de către TBG. Astfel, de la valori medii de 230 µg/l, această capacitate creşte la 500 µg/l, în timp ce cantitatea totală de hormoni circulanţi, calculată pe baza creşterii iodului legat de proteine (PBI), creşte de la 50 la 100 µg/l.

Progesteronul contribuie de asemenea la diminuarea concentraţiei hormonilor tiroidieni liberi prin efectul său de hiperventilaţie. Scăderea $Paco_2$ şi P_{ACO_2} diminuează concentraţia plasmatică a hormonilor liberi, prin influenţarea legării T_3 şi T_4 de proteinele plasmatice. Scăderea concentraţiei hormonilor tiroidieni liberi ar trebui să stimuleze descărcarea hipofizară de TSH, dar acest proces nu se produce, hipofiza fiind inhibată de către excesul de estrogeni.

Tirotropina corionică (HCT), recent identificată în placenta umană şi în serul gravidelor (9), diferă structural de TSH, deşi exercită acţiuni tiroidiene asemănătoare cu acesta, dar mult mai slabe. De asemenea, sarcinile molare se însoţesc de secreţia unei tirotropine, care diferă de HCT şi TSH, atît imunologic cît şi ca greutate moleculară. Aceste date atrag atenţia asupra placentei, care deţine un triplu rol în reglarea activităţii tiroidiene, şi anume: captează iod pe care îl transferă în compartimentul fetal, sintetizează HCT la nivelul trofoblastului normal şi se comportă ca o barieră, atît pentru TSH matern şi fetal, cît şi pentru hormonii tiroidieni legaţi de proteine, dar nu şi pentru hormonii tiroidieni liberi (11).

Datele menţionate dovedesc că, deşi în timpul sarcinii activitatea tiroidei este intensificată şi secreţia de hormoni tiroidieni este crescută, nu există un hipertiroidism clinic, deoarece cota de hormoni liberi plasmatici nu se modifică substanţial din cauza creşterii capacităţii de fixare a proteinelor plasmatice. De aceea, diversele manifestări clinice (tahicardie, creşterea temperaturii cutanate, toleranţă crescută la frig etc.), precum şi creşterea metabolismului bazal (7), nu trebuie interpretate ca indicii de hipertiroidism, ci ca modificări adaptative ale organismului matern la starea de graviditate.

Fiziopatologia tiroidiană la gravide

Hormonii tiroidieni sînt necesari atît pentru menţinerea normală a ciclului menstrual şi a fertilităţii, cît şi pentru evoluţia fiziologică a sarcinii. De aceea, afecţiunile tiroidiene, caracterizate prin modificări severe ale secreţiei hormonale, se însoţesc frecvent de tulburări ale ciclului menstrual şi infertilitate, iar în disfuncţiile tiroidiene mai uşoare, deşi sarcina este posibilă, există un risc crescut pentru mamă şi mai ales pentru făt.

Hipotiroidismul este o complicaţie rară a sarcinii deoarece în formele sale grave (mixedem sau cretinism) el se însoţeşte obişnuit de tulburări ale funcţiei menstruale şi infertilitate. În cazurile cînd survine o sarcină, hipotiroidismul se agravează, adeseori urmează avortul sau naşterea prematură, iar în puţinele cazuri în care sarcina a ajuns la termen s-a observat o tendinţă crescută la malformaţii congenitale (10). S-au descris şi cazuri de insuficienţe tirodiene subclinice, decelabile numai prin examenul funcţional tiroidian, care pot provoca creşteri bruşte în greutate, edeme etc. (12). Odată stabilit diagnosticul de hipotiroidism, se va institui un tratament energic de substituţie cu hormoni tiroidieni, iar dacă diagnosticul era cunoscut dinainte de sarcină şi pacienta era menţinută în echilibru cu o anumită doză de tiroxină, în timpul sarcinii această doză va fi suplimentată adecvat.

Hipertiroidismul sever netratat (tirotoxicoza) este de asemenea o complicaţie rară a sarcinii, deoarece excesul de hormoni tiroidieni provoacă atrofia organelor genitale şi sterilitate. În cazurile tratate, ca şi în cazurile de hipertiroidism uşor, fertilitatea este adeseori păstrată şi ca atare poate să survină o sarcină. Frecvenţa sarcinii la pacientele hipertiroidiene variază mult după autori, dar în general este sub 1% (13).

Tirotoxicoza este de cele mai multe ori consecinţa unei hiperplazii tiroidiene difuze, dar mai poate fi determinată şi de un nodul tiroidian hiperfuncţional sau de o guşă multinodulară. Diagnosticul cazurilor uşoare de tirotoxicoze este dificil la gravide, din cauză că manifestările clinice clasice ale hipertiroidismului (nervozitate, instabilitate emoţională, intoleranţă la cald, transpiraţii, tahicardie, hipertrofie tiroidiană) pot fi prezente şi la gravidele eutiroidiene. De aceea, în cazuri suspecte trebuie recurs la probe de laborator: determinarea metabolismului bazal (creşteri peste 40%), a PBI (valori peste 12 μg/100 ml) şi mai ales dozări radioimunologice de hormoni tiroidieni. Dacă tirotoxicoza nu pare să se agraveze, dar nici să se amelioreze în timpul sarcinii, în schimb favorizează producerea avortului, a naşterii premature, a morţii fetale intrauterine şi a preeclampsiei. Aceste complicaţii sînt prezente în cazurile netratate, dar se pare că şi în cazurile tratate există o mortalitate perinatală ridicată. În sfîrşit, se menţionează şi posibilitatea producerii sindromului Chiari-Frommel, ca rezultat al acţiunii sinergice a hormonilor tiroidieni asupra lactaţiei (a se vedea „Fiziopatologia hipofizară"). Cît priveşte fătul, deşi hormonii tiroidieni străbat doar parţial placenta, ei fiind degradaţi în bună parte de către placentă, tiroida fetală va fi inhibată, chiar atrofică.

Tratamentul tirotoxicozei în timpul sarcinii ridică probleme dificile, deoarece trebuie să corecteze hipertiroidismul matern, fără a interfera cu dezvoltarea normală a fătului. Deoarece tratamentul cu radioizotopi este contraindicat în timpul sarcinii, iar administrarea îndelungată a iodului este grevată de riscul instalării unei hipertiroidii materne persistente şi a guşii neonatale, rămîne ca alegerea tratamentului să se facă, în funcţie de severitatea endocrinopatiei, de perioada sarcinii cînd s-a stabilit diagnosticul şi de posibilităţile unei urmăriri competente, între tratamentul medical şi tiroidectomia subtotală (5).

Tratamentul medical constă în administrarea drogurilor antitiroidiene. Cînd hipertiroidismul era cunoscut dinainte şi pacienta era într-o stare eutiroidiană, în timpul sarcinii se va continua administrarea dozelor obişnuite de antitiroidiene, cărora li se vor adăuga şi cantităţi adecvate de l-tiroxină, avîndu-se grijă ca printr-un tratament excesiv să nu se ajungă la hipotiroidism. Cazurile de hipertiroidism diagnosticate în timpul sarcinii se vor trata cu doze de antitiroidiene necesare ca gravida să devină asimptomatică, după care doza va fi redusă la jumătate şi, după ce s-a ajuns la eutiroidie, se va administra doza cea mai mică ce menţine această stare, concomitent cu dozele adecvate de l-tiroxină. Tratamentul cu antitiroidiene trebuie aplicat cu multă prudenţă la gravide, deoarece aceste droguri străbat placenta mai uşor decît tiroxina şi, ca urmare, pot deprima funcţia tiroidiană a fătului, producînd guşă, hipotiroidism şi cretinism; de asemenea, drogurile antitiroidiene trec în lapte şi de aceea alăptatul este contraindicat.

Cazurile care nu beneficiază de tratamentul medical, sau se agravează în cursul unui tratament corect aplicat, vor fi supuse tratamentului chirurgical, care constă în tiroidectomie subtotală, după o pregătire cu antitiroidiene şi iod sau cu droguri simpaticolitice (4). Tratamentul chirurgical, bine tolerat atît de mamă cît şi de făt, se efectuează în cel de al doilea trimestru al sarcinii. Din cauză că frecvent operaţia induce hipotiroidism, se recomandă ca toate gravidele tiroidectomizate să primească terapie hormonală substitutivă, care contracarează efectele nocive pentru făt (3).

Hipertrofiile tiroidiene netoxice, rare la gravide, sînt constituite de guşi simple coloide, guşi multinodulare, tiroidite autoimune (boala Hashimoto), guşi congenitale prin defecte enzimatice, adenoame sau adenocarcinoame tiroidiene. Aceste hipertrofii tiroidiene se diferenţiază de hipertrofia fiziologică de sarcină prin faptul că sînt mai mari, preexistă sarcinii sau apar după primul trimestru, cresc mai repede şi determină simptome de compresiune şi modificări ale vocii. Prin examene clinice şi de laborator trebuie precizat dacă aceste hipertrofii tiroidiene se însoțesc de modificări funcționale tiroidiene, deoarece gușile netoxice pot fi eutiroidiene sau hipotiroidiene. Scintigrafia tiroidiană fiind complet interzisă la gravide, pentru stabilirea activității tiroidiene se va recurge la determinarea PBI, cu mențiunea că, dacă la negravide o valoare a PBI sub 6,2 µg/100 ml indică eutiroidism, în timpul sarcinii aceeași valoare indică hipotiroidismul. O atenție deosebită va trebui acordată excluderii diagnosticului de cancer tiroidian, care pune probleme deosebite.

Tratamentul depinde de cauza hipertrofiei tiroidiene. În cazul gușilor simple, tratamentul constă în administrare de iod și numai în cazul cînd tumoarea este retrosternală și provoacă compresiuni ale căilor respiratorii se va indica intervenția chirurgicală. În tiroiditele autoimune de asemenea nu este necesară intervenția, deoarece administrarea de tiroxină determină regresiunea tumorii. Carcinoamele tiroidiene, deși nu sînt influențate de modificările hormonale induse de sarcină, trebuie operate urgent. Nodulii solitari tiroidieni, detectați în primul și în cel de al treilea trimestru al sarcinii, vor fi operați imediat, deoarece în 10% din cazuri sînt neoplazici; de asemenea tumorile care cresc rapid, ca și cele care produc compresiuni traheale, vor fi operate cît mai repede, indiferent de riscul fetal. Deoarece în cancere tiroidiene este necesar de cele mai multe ori să se efectueze o tiroidectomie aproape totală cu adenectomie homolaterală, după operație se va institui o supresiune hormonală tiroidiană, care trebuie apoi continuată toată viața (3).

Bibliografie selectivă

1. ABOUL-KHAIR S.A., CROOKS J., TURNBULL A.C., HYTTEN F.E. — *Clin. Sci.*, 1964, *27*, 195.
2. BARNES C.G. — Medical disorders in obstetrical practice, Blackwell Scientific Publications, London, 1970, p. 291.
3. BECKER F.O., REEVES B.D., ECONOMOU S.G. — Endocrine gland surgery in pregnancy. În vol.: „Surgical disease in pregnancy“ (sub red. Barber H.R. și Graber E.A.), W.B. Saunders Comp., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 265.
4. BECKER K.L., WINNAKER J.L., MATHEWS M.J., HIGGINS G.A. — *J. clin. Endocr.*, 1968, *28*, 277.
5. BURROW G.N. — *Conn. Med.*, 1968, *32*, 362.
6. GANONG W.T. — Review of medical physiology., ed. a VII-a, Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1975.
7. HARDING V.J. — *Physiol. Rev.*, 1925, *5*, 279.
8. HERSHMAN J.N., PITTMAN J.A. — *Ann. intern. Med.*, 1971, *74*, 481.
9. HERSHAMNN J.N., STARNES W.R. — *J. clin. Invest.*, 1969, *48*, 923.
10. HODGES R.E., HAMILTON H.E., KEETTEL W.C. — *Arch. intern.* Med., 1952, *90*, 863.
11. HYTTEN F.E., LIND T. — Paramètres biologiques de la grossesse Ciba-Geigy Ltd., Basel, 1974.
12. MAN E.B., REID W.A., JONES W.S. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1968, *102*, 244.
13. McCLURE BROWNE J.C., DIXON G. — Browne's antenatal care, ed. a X-a, Ed. J. și A. Churchill, London, 1970.
14. MITSUMA T., AVRUSKIN T., SHENKMAN L., SAW K., HOLLANDER C.S. — *Excerpta med., Int. Congress Series*, 1972, *264*, abstr. 522.
15. NOBLE N.H., ROWLANDS S. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1953, *60*, 892.
16. POCHIN E.F. — *Clin. Sci.*, 1962, *11*, 441.
17. SELENKO H.A., BIRNBAUM M.D., HOLLANDER C.S. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1973, *16*, 66.
18. STERLING K., BRENNER M.A. — *J. clin. Invest.*, 1966, *45*, 153.
19. STOFFER R.P., KOENEKE I.A., CHESKI V.E., HELLWIG C.A. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1957, *74*, 300.

Hemodinamica

Sistemul cardio-vascular

Perfuzia tisulară adecvată pentru desfăşurarea normală a metabolismului celular necesită un anumit debit prin vasele microcirculaţiei, care rezultă din interrelaţiile complexe ce se stabilesc între presiunea hidrostatică, calibrul vaselor mici şi proprietăţile reologice ale sîngelui. Presiunea hidrostatică din sectorul microcirculaţiei depinde în cea mai mare măsură de presiunea arterială sistemică, la rîndul său, condiţionată de debitul cardiac şi de rezistenţa vasculară periferică. Corelaţiile dintre presiune *(P)*, flux *(Q)* şi rezistenţă *(R)*, exprimate pe baza legii Poiseuille-Hagen prin ecuaţia: $P=Q \times R$, arată că presiunea arterială poate fi influenţată atît de modificările debitului cardiac, cît şi de modificările rezistenţei vasculare, în special arteriolare.

Debitul cardiac, rezultat al produsului dintre debitul sistolic şi frecvenţa cardiacă, suferă modificări importante în diverse condiţii fiziologice şi patologice, deoarece ambii parametri de care depinde sînt extrem de mobili. Astfel, frecvenţa cardiacă este controlată de ritmul descărcărilor de impulsuri de contracţie din nodul sinoatrial, sub influenţa modulatoare a impulsurilor vegetative simpatice şi parasimpatice; de asemenea, frecvenţa cardiacă este modificată şi de anumiţi hormoni şi substanţe biologic active, care acţionează fie direct pe cord, fie prin intermediul sistemului vegetativ. Debitul sistolic este în funcţie de distensia ventriculară sistolică şi diastolică, la rîndul lor condiţionate de întoarcerea venoasă, frecvenţa cardiacă, distensibilitatea ventriculară şi forţa de contracţie a miocardului, dependentă în cea mai mare măsură de fluxul sanguin coronarian.

Circulaţia în sistemul vascular este reglată de starea tonusului arteriolar (vasele rezistenţei), la rîndul său, reglat de numeroşi factori locali şi sistemici. Aceşti factori sînt reprezentaţi de influenţele vegetative simpatice şi parasimpatice şi de o serie de substanţe vasoactive, hormonale şi nehormonale. Dar o importanţă la fel de mare pentru buna desfăşurare a circulaţiei au şi tonusul şi calibrul sistemului venos (vasele capacitanţei) care, prin modificări ale cantităţii de sînge pe care îl conţine, poate influenţa într-o măsură impresionantă întoarcerea venoasă spre cord şi, prin acest parametru, debitul cardiac.

Diverşii factori hemodinamici care controlează circulaţia în condiţii fiziologice sînt integraţi în schema din Fig. 36, reprodusă după Assali şi Brinkman. În această schemă, de o parte sînt influenţele care controlează pompa cardiacă şi debitul ei, iar de partea cealaltă influenţele care acţionează asupra rezistenţei vasculare la fluxul sanguin (4).

Hemodinamica este supusă în timpul sarcinii la o serie de modificări adaptative, care pe de o parte protejează activitatea diverselor funcţii materne faţă de cerinţele în creştere ale organismului fetal şi, pe de altă parte, asigură aportul elementelor necesare creşterii fătului şi înlăturarea cataboliţilor acestuia. Cunoaşterea modificărilor morfo-funcţionale ale cordului şi vaselor, precum şi ale hemodinamicii în cursul sarcinii, este de importanţă majoră pentru interpretarea justă a mecanismelor multiplelor tulburări circulatorii gestaţionale şi pentru tratarea lor adecvată.

Modificările morfo-funcţionale ale cordului, prezente mai ales în stadii avansate ale sarcinii, influenţează atît poziţia, cît şi volumul cardiac, ceea ce va avea repercusiuni asupra funcţionalităţii şi electrogenezei miocardice (2).

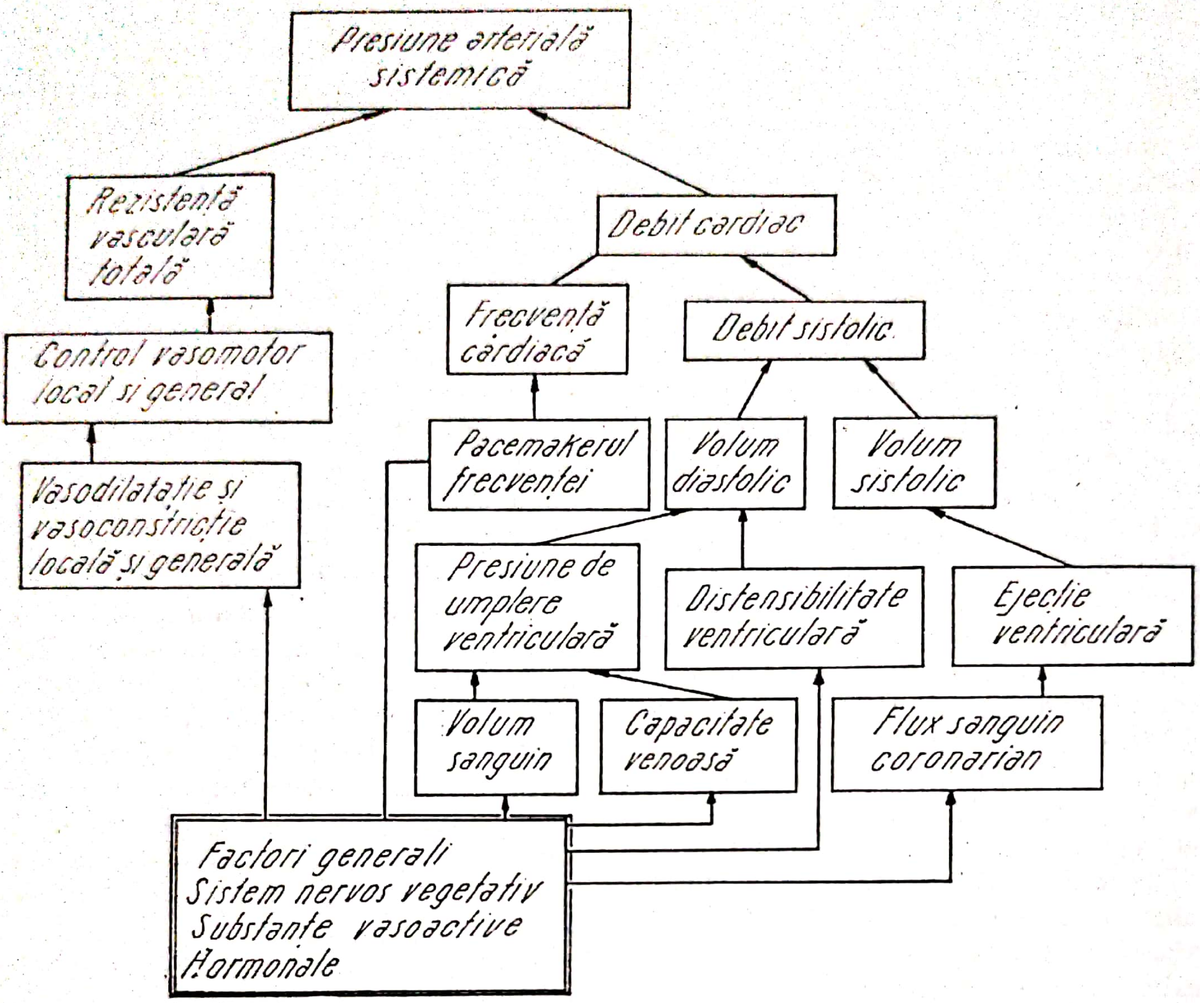

Presiune arterială sistemică
Rezistență vasculară totală
Debit cardiac
Frecvență cardiacă
Debit sistolic
Control vasomotor local și general
Pacemakerul frecvenței
Volum diastolic
Volum sistolic
Vasodilatație și vasoconstricție locală și generală
Presiune de umplere ventriculară
Distensibilitate ventriculară
Ejecție ventriculară
Volum sanguin
Capacitate venoasă
Flux sanguin coronarian
Factori generali
Sistem nervos vegetativ
Substanțe vasoactive
Hormonale

Fig. 36 — Factori hemodinamici care controlează circulația în condiții fiziologice (reprodusă după N.S. Assali și C.R. Brinkman).

Studiile radiologice au precizat că în timpul sarcinii cordul suferă o orizontalizare și o rotație înainte, pe axul său transversal, aceste modificări de poziție fiind consecința ridicării diafragmului și a creșterii ușoare a greutății cardiace. Extensia acestor modificări de poziție cardiacă depinde de dimensiunile și poziția fătului, de cantitatea de lichid amniotic, de forța musculaturii abdominale și de configurația toracelui (19).

Volumul și dimensiunile cordului cresc de asemenea ușor în timpul sarcinii (23). Calculele efectuate pe baza studiilor radiologice au dus la concluzia că volumul cardiac crește între săptămînile 9—13 și 36—37 cu aproximativ 75 ml (10%), dar nu s-a precizat încă dacă această creștere este consecința hipertrofiei, a dilatației sau a ambelor mecanisme. Volumul cardiac revine la dimensiunile dinainte de graviditate după 1—2 luni de la naștere (52). Unii autori au susținut că femeile cu un cord mic ar fi predispuse să nască prematur, presupunere neconfirmată; de asemenea, nu s-a verificat nici corelația, sugerată de alți autori, dintre dimensiunile cordului matern și greutatea copilului la naștere (33).

Modificările ECG descrise la gravide, dealtfel destul de variabile, sînt atribuite schimbărilor survenite în poziția cordului, suprasolicitării funcționale, hipovitaminozei B_1 etc. Astfel, la gravide s-au semnalat devierea spre stînga cu 15—28° a axului electric al cordului, prezența unor unde T aplatizate sau negative în derivația III și uneori în precordialele drepte, subdenivelarea segmentului ST în toate derivațiile, complexe QRS subvoltate, o undă Q profundă în derivația III, uneori apariția de unde U (23). Extrasistolele sînt mai frecvente în timpul sarcinii și uneori apar chiar bufeuri de tahicardie paroxistică supraventriculară. Toate modificările ECG menționate sînt total reversibile după naștere, ceea ce dovedește natura lor funcțională.

Modificările cardiace provocate de sarcină pot determina alterarea zgomotelor normale ale cordului și apariția suflurilor cardiace funcționale. Zgomotul I este mai jos și mai întărit la 88% din gravide, datorită închiderii precoce a valvulei mitrale, zgomotul al II-lea este mai puțin afectat, iar la 84% din gravide apare și un zgomot III gros și cu tonalitate joasă. Apariția unor sufluri sistolice este atît de frecventă în timpul sarcinii, încît acestea sînt considerate ca fiziologice. Aceste sufluri sînt consecința hipervolemiei, a creșterii debitului cardiac, a scăderii viscozității sîngelui, a deplasării cordului, cu torsionare consecutivă, precum și a alterării stării fizice a vaselor mari de la baza inimii. Circulația sîngelui prin vasele mamare considerabil lărgite poate de asemenea să provoace zgomote, care pot fi interpretate în mod greșit ca sufluri cardiace. Uneori zgomotele cardiace modificate și suflurile pun probleme dificile de diagnostic diferențial cu privire la caracterul lor funcțional sau organic.

Modificările hemodinamice în timpul sarcinii

Debitul cardiac (D.C.) — volumul de sînge distribuit de cord organismului în decurs de un minut — este egal pentru ambii ventriculi și reprezintă produsul dintre debitul sistolic (D.S.) și frecvența cardiacă (F.C.). Numeroși cercetători, prin tehnici variate, au investigat variațiile D.C. în timpul sarcinii și au obținut uneori rezultate foarte diferite, deoarece nu s-au respectat anumite condiții obligatorii pentru determinarea D.C. „bazal“, printre care: repausul fizic și psihic, *à jeun*, poziția în decubit lateral etc.

Determinarea D.C. are la bază principiul lui Fick (a se vedea capitolul „Respirația“) și poate fi calculat prin ecuația:

$$\text{Fluxul sanguin} = \frac{\text{cantitatea unei substanțe reținută pe minut}}{\text{diferența arterio-venoasă a substanței}}$$

Cercetări mai vechi, utilizînd acetona ca substanță de diluție, au dus la concluzia că D.C. bazal crește progresiv în timpul sarcinii, atingînd valoarea maximă în săptămînile 28—32, după care scade progresiv, astfel încît la termen valorile D.C. ar fi asemănătoare cu cele de la negravide (13). Prin cateterism cardiac (27) sau prin tehnica diluției de coloranți (71), s-a precizat că nivelul maxim al D.C. este atins mai precoce, și anume între săptămînile a 8-a și a 11-a de sarcină, apoi nu se mai produc modificări semnificative pînă în săptămîna a 32-a, după care scade progresiv pînă la termen. Cercetări mai recente, utilizînd și tehnici izotopice, au confirmat creșterea precoce a D.C. și au arătat că scăderea tardivă este un artefact, fiind datorată compresiunii exercitate de uterul gravid asupra vaselor mari abdominale în decubit dorsal, poziția obișnuită în care se efectuează aceste determinări (70, 37). Actualmente se admite că D.C. la gravida normală, în repaus, creşte în primele zece săptămîni de gestaţie cu 30—50% (în medie cu 1,5 l/min.), se menţine în platou, la valori în general în jurul a 6 l/min. (normal 4,5 l/min.) pînă la sfîrşitul sarcinii şi revine la valorile de la negravide în aproximativ şase săptămîni după naştere.

Travaliul ventriculului stîng, calculat pe baza D.C. şi a presiunii arteriale medii, este mult crescut în timpul sarcinii. Această modificare se datoreşte faptului că presiunea arterială medie fiind puţin modificată în sarcină, travaliul ventriculului stîng depinde direct de D.C. Suprasolicitarea ventriculului stîng este periculoasă pentru gravidele cu cardiopatii caracterizate prin suprasolicitări ale cordului stîng (vezi mai departe).

Creşterea D.C. în timpul sarcinii este considerată ca un proces adaptativ, fiind necesară pentru asigurarea irigaţiei crescute utero-placentare (fluxul sanguin uterin creşte în sarcină de şapte ori) şi a altor organe suprasolicitate (rinichiul etc.). Nu se cunosc mecanismele care asigură creşterea D.C. în timpul sarcinii. Unii autori au susţinut că această modificare ar fi consecinţa spaţiului corio-decidual care funcţionează ca o fistulă arterio-venoasă, dar ipoteza nu poate fi susţinută deoarece D.C. creşte precoce, înainte de a se fi dezvoltat suficient placenta; de asemenea, creşterea D.C. nu este consecinţa nevoilor fetale crescute de O_2, cum au susţinut alţi autori, pentru că precedă şi depăşeşte aceste cerinţe, după cum demonstrează diferenţa arterio-venoasă de O_2 diminuată în sîngele pulmonar. Hipervolemia, de asemenea, nu poate explica D.C. crescut, pentru că variaţiile acestor parametri nu concordă în timp (48, 49). Mai recent, D.C. crescut a fost explicat prin excesul de hormoni sterolici ovarieni şi placentari, deoarece perfuzia intravenos de estrogeni a produs, la oaie, o creştere importantă a D.C. (67).

Creşterea D.C. în timpul sarcinii se realizează prin creşterea concomitentă a D.S. şi a F.C., dar modificările acestor doi parametri cardiaci sînt inegale.

Debitul sistolic (D.S.), calculat pe baza D.C. şi a F.C., apare a fi crescut de la 84 la 90 ml (1), dar determinările directe au arătat valori foarte variate. Cu toate acestea, majoritatea autorilor admit că de-a lungul sarcinii D.S. creşte cu 10—15 ml (53). Creşterea D.S. a fost atribuită unei întoarceri venoase mai abundente, la rîndul său, consecinţă a hipervolemiei (49, 61, 68).

Frecvenţa cardiacă (F.C.), extrem de greu de determinat fiind foarte labilă ca urmare a influenţării sale de către multipli factori (emoţionali şi de altă natură), creşte progresiv încă de la începutul sarcinii, ajungînd la un maxim în ultimul trimestru, cînd depăşeşte cu 15—20 bătăi/min. media de la negravide. Această uşoară tahicardie a fost confirmată şi prin înregistrări în timpul somnului (34). Dacă se acceptă asemenea creşteri ale frecvenţei cordului, înseamnă că în timpul sarcinii cordul se contractă zilnic de 15 000 de ori în plus (33), ceea ce nu va rămîne fără consecinţe nocive în cazul unor, cardiopatii prealabile sarcinii (vezi mai departe).

Din datele menţionate rezultă că mărirea D.C. în timpul sarcinii se realizează în special prin creşterea D.S., deoarece, în timp ce D.C. creşte cu peste 30%, F.C. creşte doar cu 1/4 faţă de valorile medii de la negravide. În condiţii fiziologice, participarea celor două mecanisme la creşterea D.C. este probabil flexibilă, deoarece s-a arătat că la gravidele cu un *peacemaker* cardiac sarcina are o evoluţie normală dacă frecvenţa cardiacă este fixată la 70 de bătăi/min.

Diferenţa arterio-venoasă de O_2 suferă variaţii importante în timpul sarcinii. În perioadele precoce ale gravidității, creșterile D.C. și ale cantității de Hb sînt proporțional mai mari decît creșterea consumului tisular de O_2 și, ca urmare, sîngele se întoarce la cord cu un procent mai mare de O_2 decît în mod normal, deci diferența arterio-venoasă este mai redusă. Astfel, la începutul sarcinii diferența arterio-venoasă de O_2 a fost de 33 vol. O_2/l, în timp ce în ultimul trimestru a ajuns la 45 vol. O_2/l, valoare egală cu media de la negravide (27). Faptul că diferența arterio-venoasă de O_2 scade în timpul sarcinii, în condițiile diminuării concentrației sanguine de Hb, demonstrează inconsistența termenului de anemie fiziologică a sarcinii, deoarece capacitatea sanguină de a transporta O_2 se dovedește superioară nevoilor tisulare de O_2.

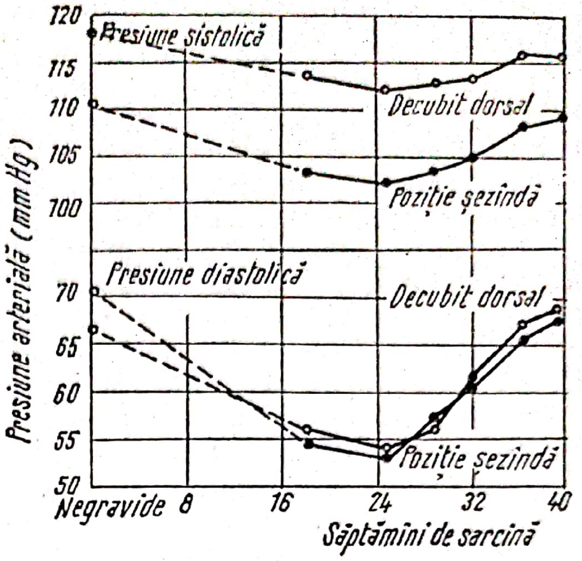


Fig. 37 — Modificările presiunilor arteriale sistolică și diastolică în poziție șezîndă și în decubit dorsal, în cursul sarcinii normale (reprodusă după F.E. Hytten și Isabella Leitch).

Presiunile intravasculare

Presiunea arterială (P.A.) a fost mult investigată în sarcină, dar numai puțini cercetători au ținut seama de o serie de factori care pot influența valorile tensionale, mascînd efectele sarcinii. Printre acești factori menționăm: variațiile aparaturii de măsurat, poziția gravidei în timpul determinării, influențele psiho-emoționale, efortul fizic etc. (56, 40). Dacă la omul normal se admit ca valori maxime 130—140 mm Hg pentru presiunea sistolică și 80—90 mm Hg pentru cea diastolică — valori stabilite pe baza a multiple anchete epidemiologice — la gravide aceste limite sînt de obicei prea înalte. De aceea este recomandabil ca valoarea tensională actuală a gravidei să fie referită la aceea dinainte de sarcină. O serie de autori care au studiat tensiunea arterială pe loturi mari de gravide admit că presiunea sistolică nu se modifică (5) sau scade ușor, cu 5—10 mm Hg, în prima jumătate a sarcinii, revenind apoi la normal spre sfîrșitul ei (33), în schimb presiunea diastolică scăzînd obișnuit cu 10—15 mm Hg (fig. 37). Această scădere se datorește în special circulației placentare care poate fi considerată ca un teritoriu de rezistență scăzută intercalat în paralel pe circulația maternă.

Nivelul tensiunii arteriale la gravide este influențat semnificativ de postură (67), mai ales spre sfîrșitul sarcinii, valorile tensionale fiind mai mari în poziție șezînd decît în decubit dorsal, cînd se poate instala o hipotensiune care poate ajunge pînă la stări sincopale (a se vedea „Hipotensiunea posturală“), prin efectele hemodinamice generale provocate de compresiunea vaselor mari abdominale de către uterul gravid. Modificarea poziției din decubit dorsal în decubit lateral mărește obișnuit tensiunea arterială sistemică cu cîțiva mm Hg (56).

Presiunea venoasă (P.V.) suferă în timpul sarcinii modificări mult mai importante, comparativ cu cea arterială. Dacă presiunea venoasă centrală (atriul drept, ventriculul drept, artera pulmonară) și cea din venele membrului superior nu prezintă modificări, în schimb presiunea din venele pulmonare creşte progresiv, de la 8 cm apă la 24 cm apă la termen (42). De asemenea, timpul de circulaţie măsurat la braţ nu este modificat, în timp ce măsurat la membrele inferioare prezintă alungiri, care evoluează paralel cu creşterea presiunii în vena femurală. Diferenţele dintre presiunea venoasă centrală şi cea femurală sînt consecinţa îngreunării drenajului sanguin venos spre cord, în primul rînd din cauza compresiunii vaselor pelviene şi a venei cave inferioare de către uterul gravid, dar şi a contracţiilor uterine nedureroase din ultima parte a sarcinii, care ejectează sîngele sub presiune în venele iliace. Acest din urmă factor devine şi mai important în travaliu, cînd fiecare contracţie uterină ejectează în venele uterine 250—300 ml sînge. Inserţia laterală a placentei provoacă de asemenea o compresiune uterină unilaterală, care măreşte presiunea din vena respectivă cu 15—20 cm apă (28).

Compresiunea exercitată de uterul gravid asupra sistemului venos pelvi-abdominal, mai ales spre sfîrşitul sarcinii, are multiple consecinţe hemodinamice. Astfel, întoarcerea venoasă, care este asigurată parţial prin colaterale (trunchiul ilio-lombo-azigos şi plexurile vertebrale), în cazurile în care nu este eficientă diminuează cantitatea de sînge venos care ajunge la cord şi, consecutiv, scade D.C. şi tensiunea arterială pînă la niveluri care pot produce stări sincopale. O consecinţă importantă a creşterii presiunii venoase este apariţia sau accentuarea hemoroizilor, a varicelor membrelor inferioare şi/sau a varicelor vulvare. Dar diferenţele observate la diverse gravide arată că patogenia acestor ectazii venoase este mult mai complexă, în afara creşterii presiunii venoase intervenind şi alţi factori, printre care: existenţa unor sarcini anterioare, un perete venos de calitate inferioară şi o distensibilitate venoasă crescută, atribuită excesului de estrogeni, deoarece a fost observată şi după administrarea de pilule anticoncepţionale cu estrogeni. Comprimarea circulaţiei de întoarcere constituie factorul patogenic fundamental al edemelor de sarcină, aşa cum a reieşit din constatarea că diminuarea presiunii coloidosmotice a plasmei, considerată de unii autori a deţine un rol principal patogenetic, nu a putut fi corelată cu amploarea edemelor membrelor inferioare (54). Studii epidemiologice au demonstrat prezenţa edemelor la membrele inferioare la 35—40% din gravidele normotensive, volumul lor fiind mai mare la gravidele la care şi presiunea venoasă femurală a fost mai ridicată (34).

Rezistenţa vasculară periferică (R.V.P.) reflectă forţa opusă de patul vascular fluxului sanguin şi poate fi calculată din ecuaţia:

$$\text{R.V.P.} = \frac{P_1 - P_2}{Q}$$

în care

$P_1 - P_2$ = gradientul presiunilor arterială şi venoasă

Q = debitul cardiac.

Deoarece rezistenţa majoră opusă fluxului sanguin se află la nivelul arteriolar şi presiunea venoasă (P_2) în decubit orizontal este foarte mică faţă de presiunea arterială (P_1), se poate afirma că în condiţii obişnuite R.V.P. depinde de raportul dintre presiunea arterială sistemică şi debitul cardiac. Dar în timpul sarcinii debitul cardiac creşte, în timp ce presiunea arterială nu se modifică substanţial, ceea ce permite presupunerea că R.V.P. scade. Calculele efectuate de diverşi autori confirmă această presupunere, demonstrînd că R.V.P. diminuează în timpul sarcinii, atingînd valorile cele mai scăzute, în jurul a 980 dine/sec./cm^{-5} la mijlocul perioadei de gestaţie (săptămînile 14—24), după care creşte progresiv, ajungînd la termen la aproximativ 1 250 dine/sec./cm^{-5}, faţă de 1 700, valoarea medie de la negravide. Cauza principală a scăderii R.V.P. în timpul sarcinii este prezența teritoriului vascular placentar, care primește o cotă importantă din debitul cardiac și la nivelul căruia rezistența este foarte scăzută. Diminuarea R.V.P. are ca urmare scăderea presiunii arteriale diastolice și medii și deține un rol important în mecanismul creșterii D.C. în timpul sarcinii. După naștere, R.V.P. revine rapid la nivelurile dinainte de sarcină.

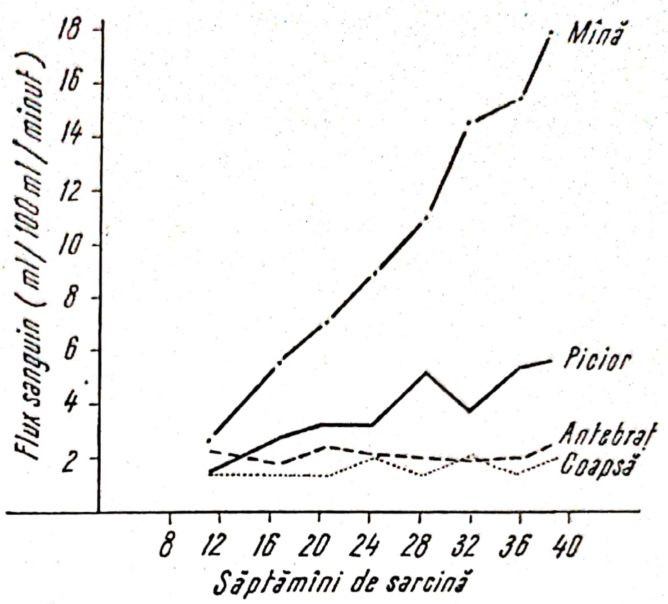


Fig. 38 — Variațiile fluxului sanguin cutanat în repaus al mîinii, piciorului, antebrațului și coapsei în timpul sarcinii normale (reprodusă după F.E. Hytten și Isabella Leitch).

Fluxurile sanguine regionale

Debitul cardiac crescut se distribuie preferențial anumitor organe suprasolicitate funcțional în cursul sarcinii (58). Dintre aceste organe, cel mai privilegiat este uterul cu conținutul său, fluxul sanguin utero-placentar crescînd la valori de 500—700 ml/min., față de 50 ml/min., valoarea fluxului arterial al uterului negravid (8) (detalii se găsesc în subcapitolul intitulat „Schimburile respiratorii materne și fetale"). Fluxul sanguin renal crește de asemenea semnificativ în cursul sarcinii (a se vedea „Excreția renală"). Se presupune că ar mai crește și fluxurile coronarian și digestiv, pentru a face față activității crescute a acestor organe. Numeroase cercetări au demonstrat creșterea semnificativă a irigației pielii, care ar ajunge la aproximativ 500 ml/min.; fluxul sanguin al mîinii este crescut la gravidele la termen de șase-șapte ori față de nivelurile de la negravide, iar fluxul sanguin al piciorului, deși mai puțin crescut decît al mîinii, are valori mult mai mari decît la negravide (Fig. 38). În schimb, fluxurile sanguine hepatic și cerebral nu prezintă modificări în timpul sarcinii, iar fluxul sanguin al musculaturii scheletale încă în discuție, deoarece rezultatele găsite de diverși autori sînt divergente, probabil că are mari variații nesistematizate (35).

Concluziile care rezultă din studiile asupra fluxurilor regionale în timpul sarcinii sînt că debitul cardiac crescut se distribuie cu precădere uterului și produsului de concepție cu anexele sale, intestinului, pentru asigurarea digestiei și absorbției la un ritm corespunzător mărit, precum și rinichiului și pielii, organe care asigură eliminarea produșilor de catabolism și, respectiv, a excesului de căldură de proveniență fetală (temperatura medie cutanată a policelui a fost de 35,9° în săptămîna a 36-a de sarcină, iar a degetului mare de la picior de 31,7°, față de 34,2° și, respectiv, 29,1°, mediile de la negravide (29).

Modificările hemodinamice în timpul nașterii și lăuziei imediate

Contracțiile uterine din ce în ce mai frecvente și mai puternice sînt urmate de expulzia în sistemul venos a unor jeturi masive de sînge, care au ca rezultat creşterea întoarcerii venoase, a presiunii în atriul drept şi a debitului cardiac. Aceste modificări vor exercita bineînţeles importante influenţe asupra hemodinamicii materne.

În perioada de dilataţie D.C. creşte la fiecare contracţie cu 15—20% (35), creşterea fiind şi mai mare spre sfîrşitul travaliului. Această creştere se datorează nu numai amplificării întoarcerii venoase, ci şi tahicardiei determinată mai ales de influenţele psiho-emoţionale (frică, anxietate, durere), după cum dovedeşte abolirea în bună parte a accelerării cordului la gravidele la care s-a efectuat o anestezie peridurală şi o sedare adecvată. Presiunea în atriul drept creşte în timpul contracţiilor, atingînd 40—50 mm Hg, iar diferenţa arterio-venoasă de O_2 a sîngelui din plămîni creşte de asemenea în timpul contracţiilor, deoarece uterul descarcă în vene un sînge cu un conţinut mai sărac în O_2. D.C. creşte obişnuit în perioada de dilataţie cu 6—29 de bătăi/min., avînd fluctuaţii corelate cu contracţiile uterine şi caracterizate prin creşterea frecvenţei cu cinci-zece bătăi înainte şi la începutul contracţiei şi revenirea la frecvenţa de bază în faza descendentă a contracţiei. Aceste fluctuaţii au fost atribuite stimulării baroreceptorilor prin distensia sistemului arterial deasupra segmentului comprimat de uter, deoarece ele dispar la gravide în decubit lateral. Tensiunea arterială nu suferă variaţii importante între contracţii, dar creşte, atît cea sistolică, cît şi cea diastolică, cu 10—20 mm Hg, mai ales în faza descendentă a contracţiei uterine (30). Această creştere tensională este prezentă numai în sistemul arterial din partea superioară a corpului, în timp ce în sistemul arterial situat sub nivelul compresiunii uterine, presiunea arterială scade la 30—40 mm Hg. Presiunea arterială medie creşte cu 10% mai ales spre sfîrşitul travaliului, această modificare asociată creşterii D.C. fiind dovada unei mari intensificări a travaliului ventriculului stîng, în timpul contracţiilor uterine.

În perioada de expulzie debitul cordului drept suferă modificări şi mai mari, fiind foarte crescut între eforturile expulzive şi scăzut în timpul lor. F.C. prezintă fluctuaţii mari, obişnuit accelerîndu-se cu 10—15 bătăi/min. dar nu rareori sînt observate bradicardii în jur de 60 bătăi/min. în timpul contracţiilor expluzive puternice. Tensiunea arterială sistolică şi cea diastolică cresc şi mai mult faţă de nivelul din perioada de dilataţie, mai ales în timpul eforturilor expulzive. Presiunea venoasă nu se modifică la braţ în timpul contracţiilor expulzive, în schimb creşte în vena cavă intratoracică cu 4—6 mm Hg şi în vena femurală cu 10—20 mm Hg, modificările fiind mult mai reduse dacă parturienta se află în decubit lateral.

În perioada de lăuzie imediată au loc importante modificări lichidiene care se repercutează şi asupra hemodinamicii, dar aceste influenţe au fost încă insuficient studiate. Astfel, dacă tahicardia accentuată imediat după naştere dispare în următoarele cîteva ore, în schimb nu s-a precizat cum evoluează D.C., deoarece unii autori au găsit creşteri imediate, iar alţii scăderi (50).

Efectele efortului fizic asupra hemodinamicii în timpul sarcinii

Modificările cardio-vasculare menţionate înainte au fost studiate pe gravide în stare „bazală" şi nu informează asupra capacităţii de efort a gravidei pentru a se putea aprecia influenţa sarcinii asupra hemodinamicii. În acest scop s-au efectuat cîteva cercetări, care nu au dat însă un răspuns concludent.

Unii autori au studiat modificările hemodinamice determinate de trecerea de la poziţie orizontală la cea verticală. La începutul sarcinii, această schimbare de poziţie determină modificări cardio-vasculare discrete, şi anume: o creştere uşoară, neobligatorie, a frecvenţei cardiace, o uşoară diminuare a presiunii arteriale sistolice, concomitent cu o uşoară creştere a presiunii diastolice, discrete diminuări ale D.C. şi ale volumului inimii, fără modificări ale D.S. şi ale R.V.P. Aceste modificări sînt asemănătoare cu cele produse la negravide, cu diferenţa că la acestea din urmă schimbarea poziţiei produce scăderea D.C. şi creşterea R.V.P. Aceeaşi schimbare de poziţie la sfîrşitul sarcinii nu mai produce modificările cardio-vasculare menţionate, dovadă a unei adaptări perfecte a hemodinamicii, cu toate că volemia scade cu 15% şi presiunea din vena cavă şi proteinemia cresc.

Cîteva cercetări au investigat capacitatea gravidei de a se adapta la efortul fizic, dar ele nu precizează dacă gravida poate efectua un efort fizic cu aceeaşi eficienţă şi cheltuială de energie ca înainte de sarcină. Prin testele standard de efort nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative între gravide şi negravide, în ceea ce priveşte modificările tensionale şi ale frecvenţei cardiace. Determinarea consumului de O_2 la gravide supuse unui efort fizic standard de intensitate redusă, moderată şi puternică, a arătat că în sarcina avansată creşterea consumului de O_2 peste nivelurile bazale a fost pentru efortul minimum de 46 ml, faţă de 48 ml la negravide, pentru efortul mediu de 80 ml şi, respectiv, 78 ml, iar pentru efortul puternic de 156 ml, şi, respectiv, 143 ml. Aceste rezultate arată că gravidele consumă mai mult O_2 pentru a efectua un lucru mecanic moderat, ceea ce se explică prin consumul excedentar necesitat de mobilizarea greutăţii suplimentare şi pentru procesele respiratorii, care se realizează cu un consum energetic sporit. Din aceste rezultate nu reiese însă dacă pentru un anumit efort fizic gravida consumă o cantitate mai mare de O_2 decît negravida. Cercetări efectuate pe gravide supuse unui efort fizic standard, la bicicletă ergometrică, au arătat că la un efort fizic mai mic (100 kgm/min.) creşterea D.C. a fost mult mai mare în timpul sarcinii decît în *post partum*, în timp ce la un efort fizic mai mare (200 kgm/min.), modificările debitului cardiac au fost asemănătoare, cu excepţia rezultatelor obţinute la gravidele în stadii avansate, cînd atît debitul cardiac de repaus, cît şi cel din timpul efortului au fost considerabil mai scăzute decît în sarcina precoce (67).

Fiziopatologia hemodinamicii la gravide

Hemodinamica este intens solicitată în timpul sarcinii, atît cordul cît şi vasele fiind supuse unor modificări funcţionale adaptative, care permit ca circulaţia maternă să se desfăşoare adecvat necesităţilor. Dar la o gravidă cu o cardiopatie anterioară sarcinii suprasolicitarea cordului poate determina o decompensare cardiacă; de asemenea, anumite agresiuni severe care pot surveni în timpul sarcinii (hemoragii grave, infecţii septicemice etc.), prin repercusiunile pe care le exercită asupra circulaţiei periferice, pot determina insuficienţe circulatorii de origine vasculară, în cadrul sindromului de şoc. În timpul sarcinii pot evolua şi dereglări ale tensiunii arteriale, şi anume sindroame hipotensive sau hipertensive, care pot fi anterioare sarcinii sau se pot instala ca o complicaţie a stării de gestaţie şi care pot avea grave urmări atît pentru făt, cît şi pentru mamă. În continuare vor fi prezentate insuficienţele circulatorii de origine cardiacă şi vasculară şi apoi sindroamele caracterizate prin dereglări tensionale, subliniind particularităţile acestor complicaţii la gravide.

Insuficiența circulatorie de origine cardiacă

Sarcinile crescute impuse cordului în timpul gravidității sînt perfect suportate de o inimă sănătoasă, iar modificările discrete observate la cele mai multe gravide (tahicardie, tulburări de ritm, palpitații, lărgirea ușoară a ariei cardiace, sufluri funcționale, modificări ECG, dispnee cu ortopnee, edeme maleolare etc.) dispar rapid și definitiv după sarcină. Modificările fiziologice hemodinamice necesitate de starea de graviditate pot agrava însă o cardiopatie preexistentă sau pot să evidențieze leziuni cardiace care anterior sarcinii evoluau subclinic. Influențele sarcinii asupra unei anumite cardiopatii preexistente sînt foarte dificil de apreciat, deoarece în literatură există foarte puține asemenea studii; de asemenea lipsesc studiile care să precizeze influențele miocardice ale efortului fizic în timpul gravidității, atît pe un cord normal, cît și pe un cord lezat. De aceea o serie de concluzii sînt rezultatul cercetărilor experimentale și al observațiilor empirice.

Majoritatea autorilor admit că sarcina reprezintă un risc crescut pentru un cord lezat, apariția decompensărilor cardiace fiind mai frecventă atunci cînd cordul este mai suprasolicitat, și anume între săptămînile a 22-a și a 32-a, cînd volumul sanguin și debitul cardiac ating valorile maxime, precum și în timpul travaliului sau imediat *post partum*, cînd au loc importante modificări hemodinamice.

Cauza principală a acțiunii nocive a gravidității asupra cordului lezat este creșterea travaliului cordului, consecință a tahicardiei și a creșterii debitului cardiac. La instalarea dezechilibrului hemodinamic mai contribuie însă și existența teritoriului vascular placentar cu rezistență scăzută, modificările endocrine ale gravidității care stimulează activitatea cardiacă prin releul neurovegetativ, puseurile inflamatorii favorizate de sarcină etc. Dar, în afara acestor factori legați direct de sarcină, frecvent mai intervin și alți factori, care îngreuiează suplimentar activitatea cordului și care, printr-un control medical adecvat, pot fi înlăturați sau cel puțin minimalizați. Dintre acești factori mai importanți sînt: *efortul fizic*, care, prin descărcările de catecolamine și creșterea consumului tisular de O_2, mai ales în condițiile gravidității, cînd eficiența activității musculare este probabil mai scăzută, suprasolicită activitatea cardiacă; *stresul emoțional* care exercită asupra cordului efecte asemănătoare cu efortul fizic; *infecțiile acute* și în special cele ale tractului respirator, care, prin febră, creșterea metabolismului și a consumului de O_2 și efortul muscular al tusei, determină de asemenea o stimulare a activității cardiace; anumite *boli concomitente*, în special preeclampsia și hipertensiunile esențiale, care măresc rezistența vasculară și anemiile severe, care accentuează hipervolemia sarcinii, impun de asemenea sarcini sporite cordului; *acțiuni terapeutice*, ca de pildă, supraîncărcarea circulatorie prin perfuzii rapide cu cantități mari de sînge și/sau lichide electrolitice sau administrarea de ocitocină și soluție glucozată, pentru declanșarea travaliului și care, prin acțiunea antidiuretică a hormonului, mai accentuată pe un rinichi lezat în prealabil, la pacientele cu cardiopatii cronice poate determina chiar intoxicație cu apă și, în sfîrșit, utilizarea drogurilor vasoactive (epinefrină, norepinefrină, apresolină etc.), care impun sarcini crescute cordului și pot precipita apariția decompensării cardiace (4).

În ultimă instanță, riscul decompensării cardiace în timpul gravidității depinde de rezerva funcțională a cordului, la rîndul său condiționată de natura, durata și gradul cardiopatiei, existența unor decompensări prealabile, vîrsta gravidei, regimul de viață și mai ales corectitudinea și eficiența tratamentului prescris. Riscul crescut al gravidelor cu cardiopatii impune deci un control mai frecvent al pacientei în timpul evoluției sarcinii şi o colaborare strînsă între obstetrician şi cardiolog.

Pericolul decompensării cardiace creşte din nou în travaliu şi imediat *post partum*, cînd frecvenţa complicaţiilor cardiace este egală cu cea din perioada graviditäţii cu risc maxim. În travaliu intervin factorii emoţionali (frică, anxietate), sensibilitatea individuală la durere şi mai ales importantele modificări hemodinamice determinate de evacuarea uterină, scăderea bruscă a presiunii intraabdominale, hemoragia inerentă naşterii (în medie 500 ml) şi vasoconstricția reacţională pe care o provoacă. Toate aceste modificări determină intense suprasolicitări hemodinamice, încă insuficient studiate la femeie, care impun sarcini sporite cordului şi pe care un cord bolnav nu întotdeauna le poate realiza. În sfîrşit, cordul lezat cedează adesea în *post partum*, fie ca urmare a epuizării din cauza eforturilor la care a fost supus în travaliu, fie datorită producerii unor embolii sau aritmii paroxistice. Cauza cea mai importantă a decompensării cardiace în *post partum* este însă creşterea debitului cardiac cu aproximativ 20%, care se instalează în mod normal imediat după delivrenţă şi se menţine în primele trei-patru zile de lăuzie (1).

Frecvenţa cardiopatiilor organice la gravide este de aproximativ 1% (19), dintre care peste 90% sînt cardiopatii reumatismale, între 5—10% sînt cardiopatii hipertensive, 4—6% sînt cardiopatii congenitale şi un procent foarte redus este reprezentat de alte tipuri etiologice (luetice, metabolice, tiroidiene, prin blocuri cardiace, cifoscolioze, pericardite constrictive, nefropatii etc.). Dar în timp ce frecvenţa cardiopatiilor reumatismale este în scădere masivă, ca urmare a unui tratament mai corect al afecţiunii cauzale, se observă o creştere semnificativă a incidenţei cardiopatiilor congenitale, rezultat al unei îngrijiri mai bune medicale, care permite ca aceste paciente să ajungă la vîrsta maturităţii sexuale. Dintre cardiopatiile dobîndite prezente la gravide peste 90% sînt leziuni mitrale (stenoză, insuficienţă sau boală mitrală), restul fiind leziuni aortice (stenoze sau insuficienţe), iar cardiopatiile congenitale prezintă variate leziuni complexe, excelent descrise în lucrări recente (51).

Prevederea consecinţelor sarcinii la o pacientă cu cardiopatie ar fi posibilă dacă s-ar putea determina capacitatea funcţională a cordului lezat. Dar asemenea teste nu sînt la îndemînă şi de aceea, pentru necesităţile practice profilactico-curative, se recurge obişnuit la clasificarea cardiopatelor gravide propusă de Asociaţia cardiologilor din New York, bazată pe capacitatea de efort a gravidei. Trebuie precizat că această clasificare reprezintă doar un ghid de valoare relativă, deoarece nu ţine seama de date din anamneza gravidei, de vîrsta ei, de comportarea cu ocazia unor sarcini precedente, paritatea, ritmul sarcinilor anterioare, examenul fizic al pacientei etc. În plus, clasificarea gravidei într-una din clase nu trebuie apreciată rigid, ci trebuie ca gravida cardiopată să fie urmărită atent în tot cursul evoluţiei sarcinii, travaliului şi lăuziei imediate, pentru că, chiar în condiţiile unei supravegheri adecvate, sarcina nu rareori determină scăderea cu o clasă a capacităţii funcţionale a cordului (41).

Conform clasificării cardiologilor americani, cardiopatele gravide se grupează astfel:

— clasa I: cardiopate fără nici o limitare a activităţii fizice;

— clasa a II-a: cardiopate cu uşoară limitare a activităţii fizice, care la un efort fizic obişnuit prezintă disconfort, caracterizat prin oboseală uşoară, palpitaţii, dispnee, dureri anginoase, în schimb în repaus nu au tulburări;

— clasa a III-a: cardiopate cu limitare importantă a activității fizice, la care disconfortul, caracterizat prin aceleași manifestări clinice menționate la grupul precedent, este provocat de eforturi minime și este absent în repaus;

— clasa a IV-a: cardiopate cu incapacitatea de a face orice efort fizic fără disconfort, cu dispnee de repaus și semne de insuficiență cardiacă sau de sindrom anginos.

Gravidele cu cardiopatii din clasele I și a II-a suportă de obicei bine sarcina și doar foarte rar se decompensează cardiac. Nașterea pe cale vaginală are loc de obicei fără incidente, cel mult dacă expulzia se prelungește, apare necesar a se aplica forcepsul. Gravidele cardiopate aparținînd clasei a III-a sînt mai greu de dirijat în timpul sarcinii, au riscuri crescute și, dacă nu sînt tratate corect, aproximativ o treime se decompensează (12), iar dacă au mai avut o decompensare cardiacă în antecedente riscul decompensării în timpul sarcinii se dublează (41). Nașterea este recomandabil să se facă tot pe cale vaginală, deoarece operația cezariană este mai riscantă. Gravidele cardiace din clasa a IV-a ridică probleme terapeutice extrem de dificile, tratamentul lor nu este obstetrical ci medical și se adresează insuficienței cardiace, atît în timpul sarcinii, cît și în travaliu și în *post partum*. Prognosticul acestor paciente este însă foarte rezervat, deoarece, indiferent de tratamentul urmat, mortalitatea maternă depășește 50%.

Manifestările de insuficiență circulatorie de origine cardiacă ce se pot instala în cursul sarcinii, travaliului și lăuziei sînt denumite clasic accidente gravido-cardiace și îmbracă un tablou clinic asemănător, indiferent de cardiopatia cauzală. Cu toate acestea, pentru înțelegerea mecanismelor de producere a accidentelor gravido-cardiace este necesară o prezentare succintă a unor particularități etiopatogenice ale cardiopatiilor dobîndite și congenitale, evoluînd la gravide.

Cardiopatiile dobîndite

Stenoza mitrală, cea mai frecventă cardiopatie dobîndită prezentă la gravide, cu cele mai grave accidente, dar și cu posibilități mari terapeutice, este de cele mai multe ori de cauză reumatismală și doar excepțional de altă etiologie (30). Importanța stenozei mitrale crește prin faptul că este de aproximativ patru ori mai frecventă la femei decît la bărbați și majoritatea statisticilor indică frecvența cea mai mare la vîrstele cu activitate procreativă maximă. Prezentă sub formă pură, sau asociată destul de des cu un anumit grad de insuficiență mitrală (boala mitrală), stenoza mitrală creează un obstacol între atriul și ventriculul stîng, cu diminuarea consecutivă a debitului sistolic și stază cu hipertensiune în atriul stîng și retrograd în circulația pulmonară. Hipertensiunea pulmonară, care creează un al doilea baraj, suprasolicită activitatea ventriculului drept, care se hipertrofiază și mai tîrziu se decompensează. Deci, în evoluția stenozei mitrale se pot descrie trei etape succesive, și anume: etapa barajului mitral, etapa barajului pulmonar și insuficiența cordului drept (14).

În timpul sarcinii, la pacientele cu stenoză mitrală creșterea debitului cardiac nu se poate realiza decît cu prețul unei hipertensiuni înaintea obstacolului valvular. Această creștere presională, chiar progresivă, riscă să provoace accidente vasculare, mai ales că fragilitatea sistemului circulator este crescută. Complicațiile sînt cu atît mai frecvente cu cît presiunea în cordul drept este mai crescută și constau în: hemoptizii, edem pulmonar acut și embolii în circulația sistemică sau pulmonară. Riscurile mari pe care le impune sarcina gravidelor cu stenoză mitrală au dus la recomandarea comisurolizei chiar în timpul sarcinii sau, şi mai bine, înainte de sarcină, la femeile care vor să aibă copii. Operaţia efectuată în clinici de specialitate este grevată de o mortalitate minimă sau chiar nulă şi de avorturi în proporţie de 5—6%. Indicaţiile operatorii sînt constituite de stenozele mitrale pure sau aproape pure, fără dilataţie cardiacă accentuată, care sub tratament adecvat fac un edem pulmonar acut sau prezintă semne de hipertensiune pulmonară considerabilă (41).

Insuficienţa mitrală, în 75% din cazuri de natură reumatismală şi în rest consecutivă leziunilor ischemice ale muşchilor papilari, traumatică sau congenitală, este caracterizată prin închiderea incompletă a orificiului mitral în timpul sistolei ventriculare şi un reflux sanguin în atriul stîng, variabil între 10 şi 50 ml. Defectul valvular va avea ca urmare suprasolicitarea ventriculului stîng, care se va hipertrofia, precum şi creşterea presiunii în atriul stîng, care, de asemenea, iniţial se va hipertrofia, şi ulterior se va dilata, mărind progresiv presiunea în teritoriul pulmonar. Insuficienţa mitrală se însoţeşte mai rar de accidente gravido-cardiace, din cauza unei adaptări mai bune a hemodinamicii cardiace la noile condiţii impuse de sarcină. Riscul accidentelor este mare, în special în cazurile cu o importantă hipertrofie cardiacă, însoţită obişnuit de fibrilaţie atrială.

Stenoza aortică orificială, de cele mai multe ori tot sechelă reumatismală, dar uneori de origine congenitală, se întîlneşte rareori la gravide, dar are o gravitate deosebită. Obstacolul în evacuarea sîngelui din ventriculul stîng determină atît creşterea volumului rezidual — cu creşterea presiunii în ventriculul stîng — cît şi diminuarea debitului sistolic, cu hipotensiune sistemică. Metabolismul miocardului este activat şi consumul miocardic de O_2 este crescut din cauza activităţii crescute. Gradientul dintre presiunea intraventriculară şi cea sistemică informează asupra gradului de stenozare a orificiului aortic: cînd are valori între 20—50 mm Hg, stenoza este medie, iar cînd este între 50—100 mm Hg, ea semnifică o stenoză strînsă.

Sarcina la paciente cu stenoză aortică impune eforturi crescute unui miocard hipertrofiat, cu un consum de O_2 crescut şi cu un aport de O_2 diminuat, deoarece sîngele coronarian provine dintr-o zonă substricturală de joasă presiune. De aceea, în formele severe se poate ajunge la insuficienţă cardiacă sau chiar la moarte subită, prin stop cardiac sau fibrilaţie ventriculară prin flux coronarian insuficient.

Insuficienţa aortică, frecvent de origine reumatismală, mai ales înainte de 30 ani, iar după aceea de cauză ateromatoasă, traumatică, funcţională, este caracterizată prin incapacitatea menţinerii presiunii diastolice intraaortice, ceea ce are ca rezultat o irigaţie insuficientă periferică, în special coronariană, creşterea presiunii aortice şi a presiunii telediastolice în ventriculul stîng, din cauza refluxului parţial de sînge. Aceste modificări duc cu timpul la hipertrofia ventriculului stîng şi apoi la dilataţia lui. Prin creşterea forţei de contracţie a ventriculului stîng, hemodinamica este bine susţinută şi ca urmare toleranţa valvulopatiei este perfectă, chiar şi în timpul sarcinii. Gravitatea afecţiunii creşte cu vîrsta, evoluînd spre o insuficienţă cardiacă, dar aceasta se întîmplă obişnuit după depăşirea vîrstei fertilităţii.

Cardiopatiile congenitale

Definite ca anomalii datorate dezvoltării defectuoase a structurilor anatomice ale cordului şi vaselor mari în timpul vieţii intrauterine (51), cardiopatiile congenitale sînt consecinţa unor factori multipli (ereditari, infecţioşi, dismetabolici, toxici, endocrini, medicamentoşi, cromozomiali etc.). Importanţa obstetricală a cardiopatiilor congenitale creşte progresiv, pe măsură ce un număr mai mare de fetiţe cu defecte cardiace, graţie unui tratament mai bun, ajung la vîrsta cînd pot avea copii.

S-au propus numeroase clasificări ale cardiopatiilor congenitale, în funcţie de variate criterii (clinic, anatomic, anatomo-clinic, paraclinic etc.). Dintre acestea menţionăm clasificarea simplificată propusă în 1968 de colegiul american de radiologie:

1) cardiopatii congenitale cu şunt stîng-drept: comunicările interatriale şi interventriculare, persistenţa canalului arterial, alte şunturi extracardiace, inclusiv fistulele aorto-pulmonare etc.;

2) cardiopatii congenitale cu tulburări de admisie: transpoziţie completă a marilor vase fără stenoză pulmonară, atrezie tricuspidiană fără stenoză pulmonară, trunchi arterial tip 1 şi 3 etc.;

3) cardiopatii congenitale cu şunt drept-stîng: trilogie şi tetralogia Fallot, atrezie tricuspidiană cu stenoza sau atrezia pulmonarei, boală Ebstein, fistulă arterio-venoasă pulmonară etc.;

4) anomalii valvulare sau arteriale pulmonare;

5) leziuni distructive ale inimii stîngi: coarctaţia aortei, stenoză aortică valvulară, sub- sau supravalvulară, stenoză mitrală etc.;

6) anomalia aortei şi a ramurilor ei;

7) dextrocardia;

8) alte cardiopatii congenitale: boală miocardică congenitală, persistenţa venei cave superioare stîngi, anomalii ale venei cave inferioare etc.

Dintre numeroasele defecte congenitale ale inimii şi vaselor mari vom menţiona, în ordinea frecvenţei, cîteva mai des întîlnite la gravide:

Persistenţa canalului arterial reprezintă 15—17% din totalul cardiopatiilor congenitale. Acest canal stabileşte în timpul vieţii intrauterine comunicaţia dintre aortă şi arterele pulmonare deasupra valvulelor sigmoide, drenînd sîngele oxigenat matern provenit din circulaţia placentară direct în ventriculul drept şi de aici, prin şuntarea plămînilor, din artera pulmonară în aortă şi apoi în circulaţia sistemică. La adult, persistenţa canalului arterial realizează un şunt aorto-pulmonar corespunzător unei fistule arterio-venoase, prin care trece în artera pulmonară între 25—65% din debitul ventriculului stîng. Ca urmare, va scădea irigaţia sistemică şi se va încărca patul vascular pulmonar, iar ventriculul stîng va fi supus unei suprasolicitări proporţionale cu calibrul canalului. Cordul stîng poate face faţă multă vreme acestei situaţii anormale fără manifestări de insuficienţă. Dar după cîţiva ani contracţia permanentă a vaselor mici din teritoriul pulmonar duce la instalarea unei fibroze arteriolo-capilare, cu creşterea consecutivă a rezistenţei vasculare pulmonare şi cu creşterea progresivă a presiunii diastolice în artera pulmonară. La un moment dat, presiunile din artera pulmonară şi aortă se egalizează şi ca urmare şuntul încetează să funcţioneze, iar cînd presiunea în artera pulmonară devine superioară celei aortice, şuntul se inversează şi apare cianoza. Bine tolerată în prima copilărie, persistenţa canalului arterial duce cu timpul, obişnuit lent şi progresiv, la insuficienţă cardiacă.

Apariţia unei sarcini determină o suprasolicitare şi mai intensă a ventriculului stîng, prin creşterea progresivă a circulaţiei placentare, care din punct de vedere hemodinamic funcţionează ca o a doua fistulă arterio-venoasă. Ca urmare, se poate ajunge la o insuficienţă cardiacă greu de controlat, fie progresiv, fie mai frecvent rapid. La aceste paciente este periculoasă scăderea presiunii arteriale sistemice, de exemplu printr-o hemoragie la naştere, deoarece în aceste condiţii se produce inversarea şuntului, cu cianoză şi colaps fetal.

Comunicațiile interatriale și interventriculare prin defecte septale reprezintă defectul septal atrial 7—17%, și, respectiv, defectul septal ventricular 8—20%, din totalul angio-cardiopatiilor congenitale. Aceste defecte se însoțesc de un șunt stînga-dreapta, din cauza presiunii obișnuit mai mari în cordul stîng și de o suprasolicitare funcțională a ventriculului drept, cu creșterea consecutivă a irigației pulmonare. Mai tîrziu, ca urmare a creșterii presiunii intrapulmonare, se poate ajunge la o inversare a șuntului, care se manifestă, între altele, și prin apariția cianozei (sindrom Eisenmenger).

Sarcina, prin suprasolicitarea pe care o impune ventriculului stîng, poate precipita instalarea insuficienței cardiace la gravidele purtătoare de defecte septale pînă atunci bine suportate. Consecințele graviditătii sînt variabile, depinzînd în special de dimensiunile orificiului de comunicare și de eventualitatea hipertensiunii arteriale pulmonare.

Coarctația aortei sau stenoza istmică este situată obișnuit deasupra sau în vecinătatea inserției ligamentului arterial și realizează o deformație a lumenului aortic în ceas de nisip. Reducerea lumenului arterial pînă la 30% nu produce manifestări importante, dar la stenozări mai severe se instalează o hipertensiune în teritoriul arterial de deasupra obstacolului, cu derivația sîngelui, prin crearea unei circulații colaterale arteriale și hipotensiune arterială în teritoriul de sub obstacol. Majoritatea bolnavilor cu coarctație aortică mor înainte de 40 de ani, prin insuficiență ventriculară stîngă, ruptura aortei în amonte sau în aval de coarctație, ruptura unui anevrism cerebral sau prin endocardită lentă.

Sarcina agravează obișnuit situația prin mărirea debitului cardiac, iar în timpul nașterii prin creșterea tensiunii arteriale, putînd precipita apariția complicațiilor menționate, mai ales ruptura aortei sau a unui anevrism cerebral. Se menționează ca o particularitate interesantă a coarctației de aortă, faptul că aceste paciente nu fac niciodată manifestări de gestoză, probabil din cauză că rinichii lor sînt irigați cu o presiune scăzută.

Tetralogia Fallot, o angiocardiopatie congenitală complexă, care constă în stenoza sau atrezia aortei pulmonare, defect septal interventricular, dextropoziție aortică și hipertrofia ventriculului drept, reprezintă 10—12% din totalul cardiopatiilor congenitale și este cea mai frecventă boală congenitală. În această cardiopatie, sîngele venos din ventriculul drept, din cauza stenozei arterei pulmonare, ajunge doar în cantitate redusă la plămîni pentru hematoză și în cea mai mare parte este deviat prin defectul septal interventricular în circulația sistemică, ceea ce explică cianoza. Reducerea debitului pulmonar, cu creșterea concomitentă a debitului sistemic, au ca urmare creșterea întoarcerii venoase și acumularea progresivă de sînge în ventriculul drept, cu instalarea șuntului dreapta-stînga. Afecțiunea este obișnuit gravă și mortalitatea, mai ales în primii ani, este foarte ridicată.

Femeile cu tetralogie Fallot sînt relativ infertile, iar graviditatea este însoțită de o frecvență ridicată a avorturilor, a nașterilor premature și a nou-născuților cu greutate sub cea a vîrstei gestaționale. Sarcina este periculoasă și pentru mamele cu tetralogie Fallot, pentru că poate determina o decompensare cardiacă sau embolii sistemice, uneori cu evoluție fatală.

În concluzie reiese că sarcina la pacientele cu cardiopatii congenitale reprezintă un risc important deoarece, deși nu influențează semnificativ cardiopatia, în schimb provoacă modificări mari în hemodinamica cardiacă, urmate de accidente imprevizibile, a căror frecvență și gravitate sînt inegale în diversele cardiopatii. Aceste complicații sînt răspunzătoare de o mortalitate maternă care variază între 0,5—20%, în funcţie de natura cardiopatiei, moartea survenind prin insuficienţă cardiacă subacută în timpul sarcinii, sau prin insuficienţă acută cu colaps prin şoc obstetrical sau embolie pulmonară; de asemenea, deşi unii autori susţin că prezenţa unei cardiopatii congenitale nu exercită influenţe nocive asupra fătului, alţi autori au subliniat frecvenţa crescută a avorturilor, a suferinţei şi a morţii fetale, ca urmare a hipertensiunii pulmonare şi a cianozei materne.

Accidentele gravido-cardiace

Manifestările clinice ale accidentelor gravido-cardiace care pot apărea în cursul unor angiocardiopatii atît de variate sînt destul de stereotipizate şi constau, mai frecvent, din edem pulmonar acut sau subacut şi, mai rar, din insuficienţă cardiacă globală, în general progresivă.

Instalarea edemului pulmonar acut depinde în special de o creştere bruscă a frecvenţei şi debitului cardiac, la o gravidă cu o stenoză mitrală strînsă, în timp ce insuficienţa cardiacă depinde de capacitatea funcţională a cordului şi de eficienţa tratamentului antenatal (75).

Edemul pulmonar acut apare obişnuit noaptea, spontan sau provocat de eforturi, frig, raporturi sexuale etc., debutează printr-o tuse rebelă, urmată de dispnee, şi rapid se instalează întreaga simptomatologie binecunoscută. Formele supraacute şi acute, cu o evoluţie de la cîteva minute la cîteva ore, se întîlnesc mai ales la gravidele hipertensive, coronariene, mitrale. Formele subacute fruste, mai frecvente, apar în aceleaşi condiţii şi se manifestă prin dispnee bruscă, uşoară sau intensă, care regresează spontan; alteori, singura manifestare clinică este o tuse rebelă, fără expectoraţie sau cu o expectoraţie hemoragică. În sfîrşit, uneori, în formele benigne prelungite manifestările clinice constau doar din tuse şi dispnee uşoare, care regresează spontan în cîteva ore. Formele subacute, benigne, au o mare importanţă prognostică şi terapeutică. Uneori ele sînt izolate, alteori se repetă şi nu rareori pot evolua către o insuficienţă cardiacă globală. Prognosticul depinde de precocitatea instituirii şi eficienţa tratamentului, gravitatea cardiopatiei, vîrsta gravidei, antecedente, prezenţa fibrilaţiei atriale înainte de decompensarea cardiacă etc. (30).

Insuficienţa cardiacă globală se poate instala în cursul gravidităţii, fie lent şi progresiv, fie rapid, brutal, consecutiv unui edem pulmonar acut sau unei embolii şi se manifestă prin simptomatologia clasică, dar cu predominanţa manifestărilor pulmonare şi a hemoptiziilor. Formele cele mai rebele sînt precedate sau însoţite de embolii pulmonare, sînt mai frecvente la mitrale (putînd apărea în timpul sarcinii, dar mai ales în lăuzie) şi au o gravitate maximă, uneori cu sfîrşit letal (43).

Înţelegerea mai profundă a fiziopatologiei hemodinamicii la gravidele cu cardiopatii şi aplicarea unui tratament preventiv şi curativ mai adecvat au făcut ca prognosticul acestor paciente să se îmbunătăţească simţitor. Cu toate acestea, încă 20—30% dintre cardiopatele perfect echilibrate hemodinamic înainte de o sarcină nu mai revin la această stare, mai ales dacă în timpul sarcinii au făcut accidente gravido-cardiace, iar mortalitatea maternă se menţine încă la valori între 1—3%, reprezentînd una din primele cauze ale mortalităţii materne.

Insuficienţa circulatorie de origine periferică (vasculară)

Organismul gravidei poate suferi diverse agresiuni acute (traumatisme, intervenţii chirurgicale, arsuri, infecţii acute etc.), care determină uneori alterări profunde ale circulaţiei periferice. Alteori, dereglarea hemodinamicii este consecinţa alterării activităţii contractile a cordului prin afecţiuni cardiace sau extracardiace (infarct miocardic, disritmii cardiace, embolii pulmonare masive, tamponandă pericardică etc.). În toate aceste variate condiţii patologice organismul gravidei va mobiliza mecanismele adaptative obişnuite ale reacţiei sistemice postagresive (65), prin intervenţia cărora, în cazul unor agresiuni mai puţin grave, se izbuteşte redresarea diverselor constante ale homeostaziei; în schimb, în agresiunile foarte severe, prin depăşirea sau epuizarea acestor mecanisme, se ajunge la *starea de şoc*. Nu s-au făcut încă cercetări speciale în legătură cu influenţa sarcinii asupra capacităţii reactive a organismului gravidei la asemenea agresiuni acute nespecifice.

Pentru practica obstetricală importante sînt în special agresiunile acute legate direct de starea de graviditate, cum ar fi: hemoragiile obstetricale, infecţiile septicemice *post abortum* şi *post partum*, emboliile pulmonare de lichid amniotic, şocul spinal etc., care pot determina grave dereglări hemodinamice, ajungînd pînă la starea de şoc.

Nu avem intenţia să prezentăm imensul material clinic şi experimental acumulat în problema şocului, mai ales că adeseori concluziile diverşilor autori sînt contradictorii. Pentru concepţiile actuale asupra terminologiei, etiopatogeniei şi terapiei şocului recomandăm consultarea unor excelente lucrări recente (62, 66, 45). Apreciem însă necesară prezentarea unor date generale asupra şocului şi asupra etiopatogeniei principalelor tipuri de şoc în obstetrică.

S-au dus şi continuă a se duce discuţii contradictorii asupra patogeniei şocului şi s-au emis numeroase ipoteze patogenice, unele reale, altele fanteziste. În ultimii ani, cei mai mulţi autori admit concepţia fiziopatologică conform căreia şocul este caracterizat printr-o scădere accentuată a debitului cardiac şi a presiunii de perfuzie tisulară, care devin inadecvate pentru asigurarea funcţionalităţii normale a principalelor organe vitale, determinînd leziuni celulare, iniţial biochimice şi funcţionale şi, ulterior morfopatologice. Această definiţie este evident simplificată, deoarece omite tulburările metabolice şi celelalte tulburări nehemodinamice ale şocului, dar are meritul că subliniază importanţa deficienţei microcirculaţiei periferice, mecanismul patogenetic fundamental al şocului. Asemenea tulburări severe ale hemodinamicii se instalează uneori din cauza alterării acute a funcţiei de pompă a cordului, care antrenează secundar şi prăbuşirea circulaţiei periferice — *şocul cardiogen* —, alteori sînt consecinţa unui colaps periferic, prin diminuări ale volemiei, prin lărgiri ale patului vascular sau prin asocierea ambelor mecanisme, cu alterare secundară a activităţii cardiace — *şocul noncardiogen*. Indiferent dacă alterarea hemodinamică a debutat central (cardiac) sau periferic (vascular), după o perioadă de timp — mai scăzută în şocurile cardiogene şi mai lungă în cele noncardiogene — se ajunge la un sindrom clinic şi patogenic asemănător, caracterizat printr-o insuficienţă circulatorie acută gravă, însoţită de manifestări de suferinţă celulară.

Şocul cardiogen este extrem de rar în timpul gravidităţii, pentru că de obicei femeile gravide sînt tinere, sănătoase, cu un cord normal, iar femeile cu cardiopatii dobîndite sau congenitale, sau nu rămîn gravide, sau se află sub un control medical riguros, care le pune la adăpost de această gravă complicaţie. În schimb, şocul noncardiogen este mai frecvent întîlnit la gravide, deoarece poate fi provocat de o serie de factori legaţi direct de sarcină, de obicei neprevăzuţi şi, ca urmare, prinzînd atît gravida, cît şi medicul complet nepregătiţi pentru instituirea cît mai rapidă a tratamentului adecvat.

Noţiunea de şoc obstetrical, utilizată înainte pentru a desemna stările de şoc care apar în timpul şi din cauza gravidităţii, s-a destrămat progresiv, pe măsură ce s-au izolat cîteva forme etiologice de şoc care pot apărea la gravide. În marea lor majoritate, şocurile în timpul stării gravido-puerperale sînt consecinţele hemoragiilor severe şi/sau ale stărilor toxico-septice provocate de infecţii genitale *post abortum* sau *post partum*. S-au mai descris şocurile spinale, instalate ca urmare a efectuării unei rahianestezii (a se vedea „Hipotensiunile posturale"), şocurile prin embolii pulmonare de lichid amniotic, şocul prin edem angioneurotic etc., obişnuit extrem de rare. Diversele tipuri etiologice de şoc, deşi au mecanisme patogenetice diferite, cel puţin în stadiile iniţiale, în cursul evoluţiei lor ajung la tulburările fundamentale ale stării de şoc, şi anume insuficienţă circulatorie periferică, cu leziuni celulare consecutive.

În continuare, vor fi prezentate cîteva aspecte etiopatogenice ale şocurilor hemoragice şi toxico-septice, cele mai frecvente cauze de insuficienţă circulatorie periferică acută la gravide.

Şocul hemoragic

Hemoragiile acute reprezintă cauza cea mai frecventă a şocului în obstetrică. Cu toate că este bine dovedit că gravidele suportă mai bine pierderile de sînge, anumite complicaţii ale gravidităţii pot determina hemoragii acute atît de abundente încît produc şoc.

Orice hemoragie acută de o anumită intensitate determină iniţial un colaps hemoragic. Intensitatea hemoragiei, rapiditatea cu care s-a pierdut sîngele şi durata pînă la acordarea tratamentului adecvat sînt factorii de care depinde evoluţia colapsului hemoragic spre şocul hemoragic. Pierderea unor cantităţi de sînge sub 10% din volumul sanguin total, mai ales dacă hemoragia nu a fost prea rapidă, permite ca, prin intervenţia promptă a mecanismelor compensatoare, colapsul hemoragic să fie corectat şi să se restabilească hemodinamica normală. În schimb, hemoragiile de peste 30% din volumul sanguin total, mai ales dacă s-au produs rapid şi nu au fost corectate în decurs de una-două ore de la producerea lor, determină obligatoriu şoc hemoragic, deoarece fluxul sanguin tisular scade sub nivelul minim necesar desfăşurării normale a metabolismului celular. Dacă colapsul hemoragic se tratează foarte uşor prin simpla înlocuire a volumului de sînge pierdut, tratamentul şocului hemoragic este mult mai complex, iar eficienţa sa depinde de timpul scurs de la instalarea sindromului şi de gravitatea sa.

Fiziopatologia şocului hemoragic a fost cel mai mult studiată, hemoragia acută reprezentînd modelul clasic experimental pentru studiile asupra şocului.

Pierderea unei anumite cantităţi de sînge din sistemul vascular produce o scădere corespunzătoare a volemiei, care are ca urmare tendinţa de diminuare a debitului circulator şi a presiunii arteriale sistemice. Aceste modificări constituie stimuli pentru baroreceptorii sino-carotidieni şi aortici, care, fiind mai puţin stimulaţi din cauza scăderii tensiunii pereţilor vasculari în care se găsesc, vor diminua ritmul descărcărilor de impulsuri vasodepresoare. Inhibiţia baroreceptorilor va avea ca rezultat, pe de o parte, instalarea unei inhibiţii vagale şi, pe de altă parte, activarea centrilor simpatici bulbari şi toracolombari şi a descărcărilor de catecolamine. Această distonie vegetativă va produce la nivel cardiac stimularea cronotropismului şi inotropismului, manifestate prin creşterea frecvenţei şi a forţei de contracţie a cordului, iar la nivel vascular va determina creşterea tonusului arteriolar şi mai ales a celui venular. Astfel, prin diminuarea capacităţii sistemului venos — rezervorul sanguin al sistemului circulator — o cantitate apreciabilă de sînge se va mobiliza în circulaţia efectivă, realizînd o adevărată autoperfuzie, care va mări volemia, iar prin vasoconstricţia teritoriilor cu receptori α-adrenergici va diminua considerabil dimensiunile patului vascular. Prin aceste modificări convergente şi printr-o mai bună distribuţie a volumului sanguin existent, graţie activităţii cardiace intensificate, în cazul unor hemoragii de mică intensitate se ajunge la corectarea diminuării debitului cardiac şi a tensiunii arteriale şi, deci, la readucerea la normal a hemodinamicii.

În cazul unor hemoragii severe de la început, sau atunci cînd hemoragia se prelungeşte, hipovolemia mai gravă face ca mecanismele compensatorii menţionate, deşi se intensifică progresiv, să devină insuficiente pentru redresarea circulaţiei şi, de aceea, intervine un alt mecanism compensator, dotat cu potenţialităţi patogenice foarte severe şi anume redistribuţia debitului cardiac. Prin acest mecanism este asigurată preferenţial irigaţia organelor vitale (cord, creier, anumite glande endocrine, musculatura respiratorie), în dauna organelor cu o importanţă vitală momentan mai redusă (rinichi, tub digestiv, piele, musculatura striată etc). Diminuarea dimensiunilor patului vascular sistemic, în afara acestui mecanism, este realizată şi prin intrarea în funcţie a şunturilor arteriolo-venoase din diverse ţesuturi. Concomitent cu modificările adaptative ale patului vascular se produce şi creşterea volemiei, prin mobilizarea maximă a sîngelui stagnant, dar şi prin intrarea în circulaţie a unor cantităţi crescute de limfă bogată în proteine, în special în albumină şi, mai ales, prin intravazarea unor mari cantităţi de lichide interstiţiale. Prin intervenţia energică a acestor mecanisme compensatorii, în hemoragiile moderate (10—15% din volumul sanguin circulant) se poate încă realiza o reechilibrare hemodinamică spontană.

În hemoragiile mai mari, sau în cele în care nu se poate efectua hemostaza, mecanismele compensatorii menţionate devin insuficiente, debitul cardiac scade proporţional cu scăderea întoarcerii venoase, tensiunea arterială cade progresiv, mai puţin însă şi neproporţional cu scăderea debitului cardiac, din cauza adaptărilor reactive care au loc în diverse teritorii vasculare. Irigaţia tisulară scade progresiv şi, de aceea, în ţesuturile ischemiate încep să se instaleze tulburări metabolice, caracterizate prin intensificarea progresivă a proceselor anaerobe, în dauna celor aerobe. Acest dismetabolism celular, din care rezultă cantităţi crescute de acid lactic, determină o acidoză metabolică, iniţial tisulară, apoi sistemică. În această situaţie, organismul nu mai poate să-şi redreseze condiţiile hemodinamice prin intervenţia mecanismelor compensatorii şi, de aceea, este necesară instituirea promptă a unui tratament complex, care are la bază în primul rînd reumplerea patului vascular cu sînge, plasmă sau lichide electrolitice.

În cazurile în care nu s-a intervenit terapeutic în timp util, sau cînd hemoragia a continuat, începe o deteriorare progresivă a tuturor mecanismelor compensatorii menţionate anterior, ceea ce duce la prăbuşirea hemodinamicii. Astfel, tulburările metabolice tisulare, acidoza metabolică şi acumularea în ţesuturi a unor variaţi produşi metabolici vasoactivi fac ca tonusul sistemelor sfincteriene ale vaselor microcirculaţiei să cedeze şi, ca urmare, în acest imens sector circulator să se acumuleze cantităţi crescute de sînge. Sechestrarea sîngelui în vasele dilatate ale microcirculaţiei face ca întoarcerea venoasă la cordul drept să scadă progresiv, concomitent cu scăderea volumului efectiv de sînge circulant, ceea ce are ca rezultat diminuarea debitului cardiac şi a presiunii arteriale sistemice. În aceste condiţii începe să sufere şi irigaţia organelor vitale, protejate anterior. Astfel, fluxul coronarian scăzînd din cauza diminuării presiunii aortice, încep să apară tulburări în activitatea metabolică a miocardului, care se vor repercuta asupra forţei de contracţie, determinînd instalarea unei insuficienţe cardiace dismetabolice, al cărei efect va fi alterarea şi mai profundă a condiţiilor hemodinamice. Diminuarea fluxului cerebral are ca rezultat apariţia unor tulburări metabolice la nivelul centrilor nervoşi superiori, care se traduc clinic prin confuzie şi mai tîrziu prin comă, dar, în acelaşi timp, alterează şi funcţiile centrilor subcorticali, cu scăderea consecutivă a influenţelor vasomotorii. Rinichiul, al cărui flux sanguin este diminuat intens şi precoce după hemoragii, prezintă tulburări funcţionale, care constau în scăderea masivă a filtrării glomerulare, modificare care explică în mare măsură oligoanuria şocului. Rinichiul ischemic descarcă renină şi, poate şi alte substanţe presoare, prin care tinde să amelioreze condiţiile hemodinamice; dar în situaţiile în care volemia este foarte scăzută, aceste mecanisme compensatoare au efect agravant asupra funcţionalităţii renale, accentuînd şi mai mult ischemia şi precipitînd apariţia anuriei. În plus, prin hipersecreţia de renină rinichiul stimulează secreţia de aldosteron, care, mărind reabsorbţia tubulară a Na^+ şi împreună cu ADH activînd şi reabsorbţia apei, scade şi mai mult fluxul urinar. Irigaţia splanhnică mult diminuată are de asemenea influenţe dăunătoare pentru evoluţia şocului. Astfel, intestinul ischemic, cu o mucoasă edemaţiată, congestionată, cu hemoragii şi necroze, permite resorbţia germenilor gram negativi şi a endotoxinelor, dar probabil şi a altor substanţe toxice provenite din procesele de putrefacţie intestinală. Aceste substanţe ajung prin circulaţia portală la ficat, unde în condiţii obişnuite sînt detoxificate. În starea de şoc, ficatul nu îşi mai poate îndeplini decît parţial această funcţie şi, ca urmare, diversele substanţe toxice sînt descărcate în circulaţia sistemică, unde îşi exercită efectele lor nocive, în special asupra hemodinamicii. Tot din zona splanhnică, probabil din pancreasul ischemic, se descarcă în circulaţia sistemică şi un factor polipeptidic denumit, pe baza efectelor sale principale, factor depresor miocardic.

Urmarea tuturor acestor alterări organice este deteriorarea progresivă a condiţiilor hemodinamice, volemia diminuînd progresiv din cauza sechestrării sîngelui în sectorul microcirculaţiei, iar cordul, cu o irigaţie diminuată şi sub influenţa unor factori depresori, funcţionînd din ce în ce mai deficitar. Staza sanguină în microcirculaţie, în condiţii de acidoză tisulară, favorizează producerea agregării intravasculare a eritrocitelor, proces la care contribuie şi descărcarea factorilor tromboplastinici din celulele endoteliale şi sanguine care se distrug. Apariţia agregatelor eritrocitare, la început disociabile, apoi ferm constituite, reprezintă un moment de maximă gravitate pentru evoluţia şocului, deoarece, pe de o parte, îngreuiază şi mai mult condiţiile circulatorii din sectorul microcirculaţiei, agravînd hipoxia tisulară şi mărind sechestrarea sîngelui şi, pe de altă parte, favorizează apariţia microtrombilor intravasculari şi, apoi, prin extinderea procesului de coagulare intravasculară, determină apariţia unor micronecroze diseminate, viscerale. Procesul intens de coagulare care are loc în sectorul microcirculaţiei consumă atît plachete, cît şi o serie de factori ai coagulării, ceea ce are ca urmare instalarea unei coagulopatii de consum cu fibrinoliză secundară. Coagularea intravasculară diseminată este un proces care se autoîntreţine, agravîndu-se progresiv şi contribuind substanţial la evoluţia şocului spre ireversibilitate, mai ales în situaţiile în care hemoragia nu poate fi oprită, pentru că instalarea coagulopatiei de consum măreşte sîngerarea. Agravarea progresivă a acestor procese duce la extinderea microleziunilor necrotice viscerale pe zone din ce în ce mai largi, ceea ce face ca posibilităţile de recuperare a şocatului să scadă progresiv (17).

S-a insistat mai mult asupra fiziopatologiei şocului hemoragic deoarece, pe de o parte, este cel mai bine studiat şi, pe de altă parte, pentru că reprezintă un model hemodinamic al stării de şoc, care, cu anumite diferenţe impuse de particularităţi patogenice ale altor tipuri etiologice, poate fi regăsit în toate celelalte tipuri de şoc.

Hemoragii suficient de abundente ca să poată determina şoc hemoragic pot apărea în diverse complicaţii ale sarcinii şi travaliului şi reprezintă una dintre cauzele principale ale mortalităţii materne. Consecinţele acestor hemoragii depind, aşa cum s-a mai subliniat, de cantitatea de sînge pierdută şi de ritmul în care s-a pierdut sîngele, dar şi de o serie de factori biologici ai stării de graviditate. Astfel, o hemoragie de 500 ml este considerată fiziologică cu ocazia naşterii, iar pierderi sanguine de 500—1 000 ml sînt compensate cu uşurinţă de gravidele în ultimul trimestru, în travaliu sau în *post partum*, deoarece volemia este crescută cu aproximativ 1 500 ml peste nivelul mediu dinainte de graviditate. Hemoragiile obstetricale de aproximativ 1 000 ml determină un şoc compensat spontan, iar cele mai mari de 2 000 ml (30 % din volumul sanguin total) produc un şoc hemoragic sever, care necesită intervenţia promptă şi energică pentru redresarea hemodinamicii.

În tabelul VI, reprodus după Weil şi Shubin, sînt redate corelaţiile dintre cantităţile de sînge pierdut şi gravitatea consecinţelor clinice (12).

TABELUL VI

Gravitatea şocului hemoragic	Semne clinice	Reducerea volumului sanguin
Neşocat	Absenţa semnelor clinice	pînă la 10% (500 ml)
Şoc uşor	Tahicardie medie Uşoară scădere a P.A. Uşoară vasoconstricţie periferică evidenţiată prin extremităţi reci şi palide	10—25% (500—1 250 ml)
Şoc mediu	Tahicardie (100—120/min.) Scăderea presiunii pulsului Scăderea P.A. sistolice la 90—100 mm Hg Transpiraţii abundente Paloare şi oligurie	25—35% (1 250 — 1 750 ml)
Şoc sever	Tahicardie peste 120/min., P.A. sistolică sub 60 mm Hg (adeseori imposibil de măsurat) Extremităţi cianotice şi reci Anurie	peste 35% (1 750 ml)

O importanță majoră pentru urmările hemoragiilor o are ritmul în care s-a pierdut sîngele, hemoragiile rapide ducînd la instalarea unei stări de șoc grav, chiar la cantități de sînge tolerate dacă se pierd mai lent, deoarece nu permit desfășurarea mecanismelor compensatorii.

Hemoragiile obstetricale sînt mai frecvente în primul și ultimul trimestru al sarcinii și în travaliu, dar uneori pot apare și în *post partum*.

1 **În primul trimestru al sarcinii** hemoragii severe pot produce avortul incomplet, 2 ruptura unei sarcini ectopice și 3 mola hidatiformă.

Avortul spontan complet provoacă rareori hemoragii atît de mari încît să se ajungă la stări de șoc, mai ales în sarcini mici, care nu depășesc trei luni. În schimb, avorturile incomplete, mai ales în sarcini mari, pot să se însoțească de hemoragii abundente șocogene, dacă nu se intervine la timp pentru evacuarea conținutului uterin, deoarece uterul nu se poate contracta atîta timp cît conține resturi ovulare. Avorturile septice se însoțesc mai frecvent de stări de șoc, deoarece hemoragia și infecția (cu germeni gram negativi sau cu anaerobi) își sumează efectele nocive asupra organismului. Dealtfel, în avortul septic uneori se instalează un sindrom hemoragic grav, ca urmare a unei coagulopatii de consum printr-un proces analog fenomenului Sanarelli-Schwartzmann, în cazul infecțiilor septicemice cu germeni gramnegativi, sau printr-o hemoliză intravasculară, în cazul septicemiilor cu streptococ hemolitic sau cu *Bacillus perfringens* (15).

Ruptura unei sarcini ectopice sau *avortul tubar* reprezintă cauze frecvente de șoc hemoragic în patologia obstetricală, cea mai gravă fiind ruptura trompei cu inundație peritoneală. În asemenea condiții de obicei consecințele hemodinamice sînt mai grave decît ar fi de presupus pe baza cantității de sînge pierdut. Probabil că explicația acestui fapt este că, în afară de influența pierderii de sînge, mai contribuie la deteriorarea hemodinamicii și alți factori, printre care prezența în peritoneu a sîngelui, a cheagurilor și a unor produși rezultați prin hemoliză.

Mola hidatiformă (veziculată), caracterizată prin degenerescența veziculară a vilozităților coriale, se însoțește de asemenea de hemoragii capricioase, intermitente sau continue, încă înainte de expulzie, din cauză că vilozitățile degenerate și puternic infiltrative determină rupturi ale vaselor. Obișnuit sîngerări masive apar însă cu ocazia avortului molar, care se produce în general în lunile a treia—a cincea și este întotdeauna incomplet.

În ultimul trimestru al sarcinii hemoragiile, obișnuit mult mai abundente, pot fi produse în special de *placenta praevia* și de decolarea prematură a placentei normal inserate.

În sarcinile cu placenta praevia hemoragiile apar atunci cînd segmentul inferior și orificiul intern al colului încep să fie întinse de către prezentație. Hemoragiile, la început puțin abundente, sînt consecința unor zone mici de separare a placentei situate la marginea ei inferioară, apoi, pe măsură ce se produc decolări mai importante, hemoragiile devin mai abundente. Sediul de implantare a placentei și întinderea separării placentare de pe segmentul inferior și col sînt factorii principali de care depinde gravitatea hemoragiilor. Deoarece pierderile de sînge în *placenta praevia* se exteriorizează aproape complet, ele pot fi apreciate destul de exact.

Decolarea prematură a placentei normal inserată și mai ales *abruptio placentae* se însoțesc adeseori de hemoragii care pot provoca șoc hemoragic, iar sîngerarea fiind doar parțial exteriorizată, obișnuit gravitatea șocului apare a fi disproporționată față de cantitatea de sînge pierdută vaginal. Nu se cunosc cauzele decolării premature a placentei normal inserate, dar se știe că mici decolări placentare pot apărea cu ușurință în orice zonă, prin infarct placentar consecutiv unei ischemii utero-placentare, prin rupturi vasculare, prin carențe nutriționale, în special prin deficit de acid folic, prin hipertensiune arterială sau prin compresiuni ale venei cave inferioare etc. La nivelul zonei decolate apare un hematom care se mărește progresiv, contribuind la creșterea în continuare a decolării și la intensificarea sîngerării. Cînd sîngele extravazat nu are cale liberă de scurgere, se poate ajunge la constituirea unui hematom retroplacentar, care, pe lîngă că sechestrează cantități mari de sînge, este și sursa unor substanțe tromboplastinice care, descărcate în circulația sistemică, determină hipercoagulabilitate urmată de o coagulopatie de consum, cu fibrinoliză secundară, contribuind la agravarea sîngerării (a se vedea și subcapitolul „Coagulopatiile"). O parte din sîngele extravazat prin decolarea placentei ajunge în lichidul amniotic și o altă parte infiltrează miometrul, uneori atît de intens încît uterul capătă un aspect cianotic și echimotic, devine flasc și incapabil de a se mai contracta (uter Couvelaire). De obicei, însă, prezența hematomului retroplacentar și infiltrația miometrului cu sînge sînt factori care produc stimulări ale tonusului și motilității uterine, uterul devenind hipertonic și hiperkinetic. Șocul care însoțește adeseori această gravă complicație a sarcinii se datorează nu numai hemoragiei, dar și infiltrării hemoragice a miometrului, durerii și coagulopatiei de consum cu fibrinoliză secundară, această patogenie complexă explicînd evoluția sa extrem de severă.

În travaliu și post partum, hemoragii importante pot produce *placenta praevia*, decolarea prematură traumatică a placentei, rupturile uterine, dilacerările părților moi ale filierei genitale, atonia uterină etc.

Rupturile uterine sînt accidente brutale, care pot surveni pe un uter cicatriceal (după operație cezariană sau miomectomie) sau pe un uter integru, în timpul sarcinii, dar mai ales în travaliu, ca urmare a unor manevre obstetricale, a administrării intempestive de ocitocice sau ca rezultat al unor disproporții cefalo-pelviene. Uterul gravid fiind un organ extrem de vascularizat, rupturile uterine, în special acelea localizate pe segmentul inferior, sînt urmate de dilacerări vasculare, care pot produce hemoragii severe, a căror gravitate este condiționată de întinderea și sediul leziunii, momentul diagnosticării și al intervenției, starea gravidei etc. Deși sîngerarea externă este semnul cel mai obișnuit al rupturii uterine, ea este prezentă doar în 50% din cazuri, iar sîngerarea internă și șocul sînt prezente în 30% din cazuri (41). Rupturile uterine determină o mortalitate maternă de 2—20% și o mortalitate fetală de 10—25%.

Dilacerările părților moi ale canalului genital obișnuit nu provoacă hemoragii atît de severe încît să ajungă la stări de șoc, pentru că hemoragia, exteriorizîndu-se rapid, impune o terapeutică de urgență. Situația este gravă doar atunci cînd aceste dilacerări cuprind și segmentul inferior, regiune unde se găsesc vase mari arteriale și plexuri venoase.

Atonia uterină, responsabilă pentru peste 80% din hemoragiile din *post partum*, este un sindrom clinic care se instalează imediat după naștere și este datorit resturilor placentare, placentei aderente de diverse tipuri (*placenta accreta, placenta increta*), mai ales cele parțiale, sau tulburărilor de contractilitate uterină de diverse cauze. Deoarece hemostaza în *post par-*

tum este asigurată prin contracţia miometrială, se înţelege că atonia uterină localizată sau generalizată poate determina uneori hemoragii extrem de grave. O importanţă deosebită în ceea ce priveşte apariţia şocului hemoragic în aceste condiţii o are şi modul cum a decurs travaliul, echilibrul biologic al gravidei şi, mai ales, rapiditatea cu care s-a pierdut sîngele şi cantitatea totală pierdută.

Hemoragiile prin defecte ale hemostazei şi coagulării în timpul sarcinii şi travaliului sînt prezentate într-un capitol special.

Dispensarizarea gravidelor şi posibilitatea acordării rapide a unui ajutor medical calificat au diminuat mult numărul deceselor materne prin hemoragii obstetricale, dar cu toate acestea hemoragia rămîne cea mai frecventă cauză a morţii materno-infantile.

Şocul toxico-septic

Şocul toxico-septic, denumit şi bacterian, septic, endotoxinic etc. s-a bucurat de o atenţie deosebită în ultimii ani, ca urmare a creşterii semnificative a frecvenţei sale (69). Pe lîngă numărul imens al datelor clinice acumulate, s-a efectuat şi un număr impresionant de studii experimentale, animalul de elecţie fiind cîinele, iar agentul şocogen, endotoxina de *Escherichia coli*. Rezultatele experimentale au însă doar o valoare relativă pentru patologia umană, deşi au adus o serie de precizări asupra mecanismelor patogenice ale şocului endotoxinic la cîine şi la alte specii animale, pentru că există anumite particularităţi ale acestui tip de şoc legate de specie (31).

Şocul endotoxinic la cîine evoluează în mai multe etape (18). La cîteva minute după injectarea intravenoasă a endotoxinei se produce o cădere rapidă a presiunii arteriale (P.A.) şi mai ales a debitului cardiac (D.C.), cu creşterea rezistenţei vasculare periferice (R.V.P.) şi a presiunilor vasculare portale şi pulmonare, cu stază consecutivă în teritoriul port (ficat, intestin, splină) şi în cel pulmonar şi scăderea masivă a fluxului sanguin renal, splanhnic, femural şi cerebral. Această primă fază, a cărei durată este de 5—10 min., este rezultatul sechestrării de sînge în teritoriul portal, ca urmare a constricţiei sfincterelor venelor suprahepatice, consecutiv eliberării sub acţiunea endotoxinei a unor substanţe vasoactive de tip histaminic sau serotoninic. Dovada acestui mecanism este absenţa fazei la animalele cu fistulă prealabilă porto-cavă.

Faza următoare este caracterizată prin tendinţa de revenire spre normal a P.A., a D.C. şi a fluxurilor sanguine regionale, dar cu menţinerea lor întotdeauna sub nivelul de fond, concomitent cu revenirea la nivelul de plecare a R.P.V., a presiunii portale şi a presiunii vasculare pulmonare, aceasta din urmă uneori rămînînd încă ridicată. Aceste modificări sînt consecinţa intervenţiei mecanismelor compensatorii, reprezentate de descărcările de catecolamine (39, 62) sau de activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Durata acestei faze este de 30—60 min.

Urmează o nouă scădere progresivă a P.A. sistemice şi pulmonare, a D.C. şi a fluxurilor sanguine regionale, datorită diminuării volumului sanguin efectiv circulant, din cauza sechestrării de sînge în teritoriul microcirculaţiei sistemice, consecutiv acţiunii catecolaminelor asupra sfincterelor capilare. Rezistenţele vasculare sistemice şi regionale nu diferă faţă de valorile din perioada de fond. Această fază durează una-două ore.

Faza de şoc ireversibil este atinsă după aproximativ patru ore de la injectarea endotoxinei şi este caracterizată prin prăbuşirea D.C. şi a P.A., ceea ce face ca perfuzia tisulară să fie deficitară, metabolismul celular să se desfăşoare predominant anaerob şi să se instaleze o acidoză metabolică progresivă, tisulară şi sistemică. Acidoza tisulară face ca tonusul sfincterelor precapilare să cedeze şi o cantitate crescută de sînge să fie sechestrată în microcirculaţie, în special în viscere. Staza vasculară, însoţită de acidoză şi de eliberarea de substanţe tromboplastinice prin lezarea elementelor figurate sanguine (trombocite şi leucocite) şi a endoteliilor vasculare, stimulează apariţia unei coagulări diseminate intervasculare, urmată de producerea de micronecroze hemoragice viscerale diseminate şi moartea animalului.

La pisică, iepure şi primatele subumane, injectarea unor doze letale de endotoxină sau de *E. coli* vii produc o diminuare progresivă a P.A., cu o hipertonie splanhnică mai puţin intensă decît la cîine, pentru că fluxul sanguin splanhnic este doar uşor diminuat, în schimb, cu o hipertensiune pulmonară severă şi edem pulmonar.

Cercetările efectuate în şocul toxico-septic la om au dat rezultate variate, uneori chiar divergente. Astfel, studiul indicelui cardiac (I.C.), al R.V.P. şi al presiunii venoase centrale a arătat mari variaţii individuale, dar se admite că I.C. are valori mult superioare celor normale, iar R.V.P. este net scăzută, ceea ce demonstrează că în şocul toxico-septic la om perfuzia tisulară este mai bună decît în alte tipuri etiologice de şoc şi consecutiv metabolismul este mai puţin alterat (26, 3).

Din datele de fiziopatologie menţionate anterior se pot trage cîteva concluzii şi anume că şocul toxico-septic, deşi considerat ca normovolemic, este în realitate un şoc hipovolemic, pentru că volumul sanguin efectiv circulant este scăzut, ca urmare a sechestrării unei anumite cote de sînge în teritorii diferite, în funcţie de specia animală, şi mai ales că şocul toxico-septic este mai puţin consecinţa tulburărilor hemodinamice şi mai mult a celor metabolice tisulare, instalate datorită unor acţiuni încă necunoscute ale endo- sau exotoxinelor bacteriene (57).

În patologia umană şocul toxico-septic apare ca o complicaţie a unor infecţii grave, dar trebuie menţionat că există o componentă patogenică bacteriană în fazele terminale ale tuturor tipurilor etiologice de şoc (20). Obişnuit, şocul toxico-septic se instalează la pacienţi la care rezistenţa organismului la agresiuni biologice este alterată (vîrstnici, diabetici, cirotici, hepatici cronici, uremici, neoplazici, în special cei trataţi cu imunosupresoare etc.).

În practica obstetricală şocul toxico-septic poate apărea în infecţiile masive cu germeni gram negativi şi mai rar cu germeni gram pozitivi, în special după încercări criminale de a provoca avort sau naşteri premature (25), în avortul spontan infectat, în corioamniotite, în ruptura prematură a membranelor, (38), în infecţii puerperale şi mai rar în pielonefrite. Dar, spre deosebire de infecţiile cu şoc toxico-septic din afara graviditătii, care sînt prezente doar la pacienţi cu o reactivitate alterată, în perioada graviditătii şocul toxico-septic poate afecta orice gravidă infectată. Astfel, orice pacientă cu avort septic poate face şoc toxico-septic, dar frecvenţa acestei complicaţii este doar de 1/5.

Şocul toxico-septic este de cele mai multe ori (66% din cazuri, după Barber şi Graber) consecinţa unor infecţii cu germeni gram negativi, în ordinea frecvenţei aceştia fiind: *Escherichia coli* (cel mai frecvent), *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Aerobacter aerogenes*, *Salmonella* etc. Dar şi infecţiile cu germeni gram-pozitivi se pot complica cu şoc toxico-septic, în ordinea frecvenţei agenţii cauzali fiind: enterococii, streptococii anaerobii, bacteriodes, *B. Welchii*, *Clostridium perfringens* etc. (10).

Germenii gram negativi îşi datoresc efectele nocive endotoxinelor, lipopolizaharide din membranele bacteriene eliberate prin dezintegrarea lor (10). Nu se cunosc încă mecanismele patogenice ale endotoxinelor, dar cei mai mulţi autori admit că ele ar acţiona pe mai multe căi şi anume: stimularea descărcărilor de catecolamine, acţiune toxică directă, sinteza unei substanţe simpaticomimetice (probabil serotonina), influenţe asupra unor elemente figurate sanguine (în special trombocite); de asemenea este bine demonstrat că endotoxinele, prin mecanisme complexe încă incomplet elucidate, iniţiază şi/sau intensifică coagularea intravasculară diseminată.

Germenii gram pozitivi acţionează prin exotoxine, care se leagă ireversibil de celule rapid după ce au fost eliberate de germenii respectivi. Exotoxinele conţin o serie de enzime a căror acţiune explică unele dintre efectele lor nocive şi anume: o lecitinază, care produce necroză tisulară şi liza rapidă a hematiilor şi eritrocitelor, o colagenază, care determină necroza ţesutului vascular, precum şi enzime care stimulează coagularea sîngelui.

Şocul toxico-septic este o urgenţă medicală grevată încă de o mortalitate foarte ridicată (60—90% în infecţiile cu germeni gram negativi şi 30—40% în cele cu germeni gram pozitivi). Instalarea şocului toxico-septic se face uneori lent şi progresiv, alteori brutal, iar manifestările clinice diferă, atît în funcţie de modul de instalare, cît şi de germenul cauzal.

Se pot diferenţia patru tipuri clinice de şoc toxico-septic (62);

— tipul I, cel mai frecvent, se instalează rapid şi este caracterizat prin scăderi importante ale D.C. şi ale P.A., creşteri ale P.V.C., oligurie şi acidoză severe, alterări directe ale miocardului, corectabile prin digitală şi β-stimulatoare;

— tipul al II-lea are drept caracteristică o acţiune toxinică, în special asupra microcirculaţiei, P.A. peste 70 mm Hg, uneori cu piele caldă şi lipsa acidozei (II A), mai ales cînd se datorează germenilor gram pozitivi, sau cu piele cianozată şi rece şi acidoză prezentă (II B) şi interesare celulară severă. Uneori aceste două subtipuri sînt doar stadii evolutive diferite ale şocului toxico-septic;

— tipul al III-lea reprezintă o asociere de şoc toxico-septic cu hipovolemie prin acumulări de plasmă în cavităţi preformate (peritonite, ocluzie intestinală febrilă, pancreatite acute grave etc.);

— tipul al IV-lea este de fapt un rezultat al ineficienţei tratamentului celorlalte trei tipuri şi se prezintă ca un şoc foarte sever, însoţit de icter, cu cord lezat şi cu P.V.C. crescută.

În tabelul VII, modificat după Şuteu, Barber şi Graber, sînt prezentate principalele caracteristici care diferenţiază şocurile toxico-septice, în funcţie de etiologia gram pozitivă sau gram negativă.

Mecanismele patogenetice ale tulburărilor hemodinamice şi metabolice din şocul toxico-septic sînt încă insuficient lămurite. Concepţia lui Lillehei, conform căreia orice tip etiologic de şoc este caracterizat prin reducerea fluxului sanguin efectiv tisular prin vasoconstricţie, se aplică şi şocului toxico-septic, dar în timp ce în şocurile hipovolemice vasoconstricţia apare ca o reacţie la diminuarea volumului sanguin circulant, în şocurile toxico-septice, cel puţin în stadiile evolutive iniţiale, nu există modificări ale volemiei. De aceea, s-a sugerat că endotoxinele, care exercită efecte simpaticomimetice, ar produce vasoconstricţie, fie prin acţiune directă, fie prin eliberarea unor substanţe vasopresoare. Alţi autori au adus însă dovezi că endotoxinele exercită efecte vasodilatatoare, fie prin acţiune directă, fie prin eliberarea unor substanţe vasodepresoare, fie iar vasoconstricţia ar fi o reacţie secundară vasodilataţiei. Odată instalată vasoconstricţia secvenţa tulburărilor este aceea obişnuită în oricare alt tip etio-

TABELUL VII

Germeni gram pozitivi	Germeni gram negativi
D.C. normal	D.C. diminuat
T.A. moderat diminuată	T.A. foarte diminuată
P.V.C. normală	P.V.C. diminuată
Index cardiac crescut (2,8 l/m^2)	Index cardiac diminuat (1,85 l/m^2)
Rezistenţă arterială normală sau diminuată (vasodilataţie)	Rezistenţă arterială crescută (vasoconstricţie)
Microcirculaţie în constricţie	Microcirculaţie dilatată
Acidoză metabolică minimă	Acidoză metabolică severă
Piele uscată şi caldă	Piele umedă şi rece
Temperatura extremităţilor scăzută cu mai puţin de 2,2°	Temperatura extremităţilor scăzută cu 6,7°
Lipsa vărsăturilor şi a diareei	Vărsături şi diaree prezente
Debit urinar normal (în 20% din cazuri diminuat)	Debit urinar sub 20 ml/min.
Tulburări neuro-psihice uşoare	Tulburări neuro-psihice severe, pînă la stare de comă
Mortalitate 30—40%	Mortalitate 60—90%

logic de şoc, cu predominanţa alterărilor metabolice faţă de cele hemodinamice, probabil din cauza efectelor nocive directe exercitate de endo- sau exotoxine asupra metabolismului celular.

Lipsa unor date precise asupra fiziopatologiei şocului toxico-septic explică rezultatele terapeutice încă foarte slabe. Dezideratul primar al tratamentului şocului toxico-septic este eradicarea sursei de infecţie, prin asocierea metodelor chirurgicale cu cele medicale. Cînd este posibil se va face drenajul chirurgical al focarelor de infecţie localizate (evacuarea resturilor ovulare în avortul septic, drenarea colecţiilor purulente, histerectomie), asociindu-se întotdeauna un tratament energic cu antibiotice indicate în funcţie de agenţii cauzali. În cazul unor şocuri toxico-septice „medicale," de pildă în endotoxemia secundară pielonefritei, se recurge doar la tratamentul antibiotic adecvat, de aceea şi rezultatele obţinute sînt de obicei mai puţin bune (41). Întotdeauna, pe lîngă tratamentul sursei de infecţie, se va institui şi un tratament care încearcă să corecteze diversele tulburări ale şocului toxico-septic, pînă ce pacienta începe să se echilibreze, consecutiv eradicării chirurgicale sau medicale a focarului septic, sau pînă ce S.R.H. îşi recapătă capacitatea de a capta şi inactiva endotoxinele. Acest tratament constă din refacerea volemiei (lichide electrolitice, plasmă, sînge), corectarea acidozei, vasodilatatoare sau vasoconstrictoare, corticosteroizi etc. Cercetări experimentale efectuate pe cîini în şoc endotoxemic au arătat că blocanţii adrenergici şi alte droguri vasodilatatoare nu exercită efecte favorabile nici asupra hemodinamicii şi nici asupra evoluţiei finale, în timp ce vasoconstrictoarele (metaraminol, angiotensină, catecolamine), deşi au restabilit T.A., D.C. şi fluxurile sanguine regionale, nu au influenţat mortalitatea, deoarece nu au putut corecta acidoza metabolică şi hipoxia. Corticoizii în doze masive au prelungit supravieţuirea animalelor, deşi nu au ameliorat mult hemodinamica şi nici tulburările acido-bazice. În terapeutica umană, dacă tratamentul obişnuit de reechilibrare nu dă rezultate în decurs de cîteva ore, se recomandă să se recurgă la vasodilatatoare, asociate cu doze farmacologice de corticosteroizi, dar rezultatele finale sînt încă nemulțumitoare (25).

Sindroamele hipotensive

Constatarea că hemodinamica gravidelor se adaptează uneori defectuos, atît la ortostatism, cît și la decubit dorsal, a incitat o serie de cercetări care au precizat mecanismele acestor dereglări hemodinamice.

Hipotensiunea posturală

La femeile negravide decubitul dorsal nu influențează semnificativ D.C. și T.A. sistemică, deoarece întoarcerea venoasă spre cordul drept se face normal prin intervenția factorilor fiziologici obișnuiți: presiunea hidrostatică intravasculară, tonusul vascular parietal și prezența valvulelor venoase, acțiunea de pompă a mușchilor membrelor inferioare, presiunile intraabdominală și intratoracică etc. La ridicarea din decubit dorsal în ortostatism, sub influența gravitației, există tendința de acumulare a sîngelui în sistemul venos al membrelor inferioare și, consecutiv, de diminuare a întoarcerii venoase, a D.C. și a T.A. sistemice. Dar impulsurile declanșate din zonele baroreceptoare, ca urmare a tendinței la hipotensiune sistemică, pun în funcție rapid o serie de mecanisme compensatoare, printre care: creșterea acțiunii de pompă a mușchilor membrelor inferioare, creșterea tonusului venomotor și a rezistenței vasculare sistemice. Intervenția promptă și energică a acestor mecanisme adaptative contracarează tendința de acumulare a sîngelui în partea inferioară a sistemului venos și menține cu variații minime întoarcerea sanguină la cordul drept.

La gravide intervin o serie de condiții care tind să agraveze efectele ortostatismului asupra hemodinamicii și în special creșterea presiunii venoase și a capacității sistemului venos al membrelor inferioare, din cauza presiunii exercitate de uterul gravid asupra vaselor mari pelvi-abdominale. Ca urmare se ajunge, uneori, la imposibilitatea sistemului venos de a se opune acumulării de sînge, cu toate că tonusul său este crescut mai ales în ultima parte a gravidității. De aceea, îndeosebi la primipare tinere, cu perete abdominal musculos, se produce în ortostatism o acumulare masivă de sînge în sistemul venos al membrelor inferioare, cu hipotensiune accentuată și lipotimii.

Hipotensiunea de decubit dorsal (supine hypotensive syndrome)

Sindromul, prezent la 8,2% din gravidele în luna a IX-a (4), este caracterizat prin hipotensiune sistemică accentuată, care se instalează cînd gravida se află în decubit dorsal. Cercetările clinico-fiziologice efectuate la aceste paciente au precizat că modificările hemodinamice care stau la baza sindromului hipotensiv sînt asemănătoare celor produse de ortostatism, cu alte cuvinte constau în sechestrarea unor cantități masive de sînge (peste jumătate din volumul sanguin total) în venele membrelor inferioare și în vena cavă inferioară, cu scăderea masivă a întoarcerii venoase la cordul drept și a D.C. Cauza sechestrărilor sanguine este reprezentată de compresiunea exercitată de uterul gravid în decubit dorsal asupra venelor pelvi-abdominale, dar și asupra aortei și ramurilor sale abdominale principale, fapt demonstrat prin studii concomitente manometrice și angiografice. Astfel, determinarea prin cateterism a presiunii din vena cavă inferioară, în timpul operațiilor cezariene, a precizat că în decubit dorsal presiunile sînt superioare cu 20—30 mm Hg celor normale, iar modificările presionale respiratorii toracice nu se transmit vaselor iliace comune. Studiul angiografic al venei cave inferioare în timpul operației cezariene a precizat că, înainte de delivrență, în decubit dorsal există o ocluzie a întoarcerii venoase prin cava inferioară, cu dirijarea sîngelui prin colateralele paravertebrale. Cercetările asupra influențelor decubitusului dorsal asupra D.C. au dat rezultate contradictorii, deoarece jumătate dintre gravidele cu sarcină avansată studiate au prezentat scăderi de 25% ale D.C.,fără modificări ale ritmului cardiac și ale presiunii arteriale sistemice, iar la cealaltă jumătate D.C. a scăzut numai cu 10%.

Este puțin probabil ca sindromul hipotensiv de decubit dorsal să fie datorit numai ocluziei venei cave inferioare prin compresiunea exercitată de uterul gravid, deoarece această compresiune este prezentă la toate gravidele cu sarcini avansate, iar sindromul hipotensiv afectează doar un număr redus de paciente. Probabil că în cazurile în care decubitul dorsal provoacă hipotensiune mai intervin și alți factori care agravează compresiunea venoasă, printre care: starea pereților abdominali — multiparele cu pereții abdominali și uterini flaști și cu un uter mobil sînt mai puțin expuse să facă o hipotensiune de decubit dorsal, comparativ cu primiparele cu pereți abdominali și uterini tonici — multiparitatea și hidramniosul, dimensiunile mari ale fătului, prezența ectaziilor venoase varicoase care măresc capacitatea sistemului venos și integritatea controlului neurovegetativ asupra tonusului venos, orice blocadă simpatică realizată prin anestezii regionale mărind enorm capacitatea sistemului venos subiacent.

Hipotensiunile postrahianestezice și postganglioplegice

Efectele hemodinamice grave pe care le pot provoca hipotensiunile postrahianestezice și cele instalate după administrarea de ganglioplegice (clorura de etilamoniu), care blochează regional și, respectiv, sistemic influențele nervoase, sînt de mult cunoscute. Prin blocarea influențelor vegetative, tonusul sistemului vascular rămîne să fie menținut doar de tonusul intrinsec al structurilor pereților vasculari și de substanțele umorale vasoactive. În condiții obișnuite tonusul vasomotor este menținut prin acțiunea concomitentă și sinergică a influențelor nervoase și umorale, dovadă fiind diminuarea temporară și ușoară (sub 10%) a tensiunii arteriale la pacientul în decubit dorsal după rahianestezie sau administrarea unui ganglioplegic, procedee care înlătură influențele nervoase vasomotorii. În timpul sarcinii tonusul vasomotor, în special cel venomotor, este controlat mai ales de influențele vegetative și, de aceea, blocarea acestora prin rahianestezie sau prin administrarea unui ganglioplegic produce șoc circulator, chiar la gravida în decubit dorsal, ca urmare a unei hipotensiuni accentuate, a cărei amploare crește cu vîrsta sarcinii, atingînd un maximum la termen (40%). Hipotensiunea accentuată, instalată consecutiv blocării influențelor neurovegetative, se datorește sechestrării masive de sînge în sistemul venos sub nivelul uterului, cu scăderea întoarcerii venoase la cordul drept și a D.C. Se menționează faptul că această hipotensiune prin blocarea influențelor neurovegetative nu a fost observată și la gravidele cu eclampsie, dar fenomenul nu a primit încă o explicație.

Hipotensiunea severă care se instalează după rahianestezie, denumită de unii autori *șoc spinal*, are mari asemănări patogenice cu șocul hemoragic, deoarece în ambele condiții se produce diminuarea masivă a volumului sanguin circulant, în cazul rahianesteziei prin sechestrare intravasculară, iar în cazul hemoragiei prin pierderi extravasculare. Dar există o serie de diferențe între aceste două tipuri de insuficiență circulatorie periferică. În șocul hemoragic, controlul neurovegetativ al patului vascular este intact şi, ca urmare, pierderea de sînge determină o reacţie vasomotorie complexă, care contracarează în mare măsură efectele hipovolemiei, diminuînd masiv patul vascular, în timp ce în şocul spinal un segment important al sistemului vegetativ simpatic este blocat, şi anume tocmai acel segment care în sarcină trebuie să menţină capacitatea vaselor extremităţilor inferioare. Dacă blocada simpatică nu este prea întinsă, prin creşterea tonusului simpatic al altor sectoare vasculare se poate compensa sechestrarea sanguină şi, ca urmare, funcţiile hemodinamice nu sînt profund compromise; în schimb, în cazul unor blocaje simpatice întinse sechestrarea sanguină este prea mare ca să poată fi compensată şi se ajunge la hipotensiune gravă şi şoc. Menţionăm, de asemenea, că în şocul hemoragic se produce întotdeauna tahicardie, în timp ce şocul spinal este caracterizat prin bradicardie. S-a sugerat că bradicardia ar fi consecinţa blocadei unor fibre simpatice cardioacceleratoare de către rahianestezie, ipoteză care nu poate fi susţinută deoarece aceste fibre au sediul în lanţul toracic superior şi cervical. Mai probabil apare ca bradicardia să fie consecinţa umplerii insuficiente a atriului drept şi/sau a stimulării vagale prin reflexul Bainbridge (4).

Sindroamele hipertensive

Presiunea în vasele mari arteriale este condiţionată de mai mulţi parametri, dintre care mai importanţi sînt: forţa de ejecţie a ventriculului stîng, cantitatea de sînge ejectată pe sistolă şi pe minut, elasticitatea pereţilor vasculari şi viscozitatea sîngelui (4). Alterarea unuia sau a mai multora dintre aceşti parametri determină modificări ale presiunii arteriale sistemice. Astfel, creşterea viscozităţii sanguine datorită numărului crescut de eritrocite, asociată hipervolemiei, constituie cauza hipertensiunii din policitemii; diminuarea elasticităţii vaselor mari, însoţită obişnuit de dilataţia compensatoare a arteriolelor, reprezintă cauza a peste 30% din hipertensiunile cu presiune diastolică uşor crescută, prezente la vîrstnici; creşterea volemiei şi a debitului cardiac contribuie la producerea hipertensiunilor din hipertiroidii, anemii, şunturi arterio-venoase, iar creşterea debitului cardiac, cu sau fără modificări ale volemiei, stă la baza hipertensiunii feocromocitoamelor (44). Deoarece de cele mai multe ori nu se găsesc modificări ale viscozităţii sanguine şi nici ale elasticităţii pereţilor arteriali, cel puţin în stadiile evolutive precoce ale sindroamelor hipertensive, se poate admite că nivelul tensional depinde în cea mai mare măsură de corelaţiile dintre debitul cardiac (D.C.) şi rezistenţa vasculară periferică(R.V.P)

Majoritatea hipertensiunilor arteriale sistemice, mai ales la adulţi tineri, se datorează creşterii R.V.P. prin diminuarea lumenului arteriolar, care ar putea fi consecinţa următoarelor modificări: *1)* creşterea tonusului musculaturii netede din pereţii vasculari; *2)* edemul structurilor intimei şi/sau subintimei; *3)* creşterea presiunii tisulare periarteriolare şi pericapilare, consecinţă de obicei a edemului; *4)* diminuarea distensibilităţii şi creşterea rezistenţei pereţilor vasculari; *5)* leziuni ateromatoase sau alte leziuni proliferative intraluminale (4).

Modificările arteriolare menţionate pot fi produse de mecanisme multiple, care pot acţiona izolat, sau mai frecvent în diverse asocieri, variabile în funcţie de etiologia şi etapa evolutivă a sindromului hipertensiv. Dintre aceste mecanisme menţionăm: *1)* descărcările crescute de catecolamine, mai ales de norepinefrină; *2)* sinteza excesivă de mineralocorticoizi, în special de aldosteron, dar şi de precursori hormonali cu acţiune asupra eliminărilor renale de sodiu şi apă; *3)* activarea

TABELUL VIII

CLASIFICAREA ETIOPATOGENICĂ A HIPERTENSIUNILOR ARTERIALE

- *I.* Hipertensiunile arteriale sistolo-diastolice
  - *A.* Hipertensiunea esențială
    - *1.* labilă (intermitentă)
    - *2.* stabilă („fixată")
  - *B.* Ateroscleroza vasculară.
  - *C.* Hipertensiunea renală:
    - — glomerulonefrita;
    - — pielonefrita cronică;
    - — boala polichistică renală;
    - — glomeruloscleroza diabetică;
    - — tumorile renale;
    - — amiloidoza renală;
    - — obstrucția arterială renală;
    - — pielonefritele, hidronefrozele;
    - — nefritele interstițiale;
    - — colagenozele (periarterita nodoasă, sclerodermia, L.E.D.);
    - — perinefritele;
    - — eclampsia etc.
  - *D.* Hipertensiunea endocrină:
    - — hiperaldosteronismul primar și secundar;
    - — deficitul de 17α-hidroxilază (sindrom Biglieri);
    - — deficitul de 11β-hidroxilază;
    - — sindromul Cushing;
    - — feocromocitomul;
    - — contraceptivele orale;
    - — acromegalia;
    - — hiperparatiroidismul;
    - — mixedemul, tirotoxicoza (obișnuit cauză de hipertensiune sistolică)
  - *E.* Hipertensiunea venogenă:
    - — stările anxioase (?);
    - — afecțiunile intracraniene (creșterea presiunii intracraniene, encefalitele, sindroamele diencefalice, encefalopatia saturnină etc.);
    - — tulburări ale centrului vasomotor (poliomielita bulbară, tulburările de irigație);
    - — afecțiunile medulare și ale nervilor periferici (transsecțiune medulară, mielita transversă, polinevrita, porfiria etc.).
  - *F.* Hipertensiunea prin coarctația aortei.
  - *G.* Hipertensiunea din gestoze (preeclampsie, eclampsie).
- *II.* Hipertensiunile sistolice:
  - *A.* Determinate mai ales prin creșterea debitului sistolic al ventriculului stîng:
    - — blocul complet cardiac;
    - — regurgitarea aortică;
    - — persistența canalului arterial;
    - — tirotoxicoza;
    - — fistula arterio-venoasă.
  - *B.* Determinate mai ales prin diminuarea distensibilității aortei;
    - — arterioscleroza aortică;
    - — coarctația aortei.

sistemului R.A.A.; *4)* ingestia unor cantităţi crescute de sodiu la persoane susceptibile sau cu antecedente familiale hipertensive; *5)* stresuri emoţionale, psihologice sau de adaptare; *6)* factori familiali sau genetici care conferă, probabil, o susceptibilitate vasculară la excesul de sodiu ingerat; *7)* hiperactivitatea centrilor vegetativi simpatici din hipotalamus etc. (24).

Consecinţe ale unor cauze şi mecanisme multiple şi complexe, uneori doar parţial elucidate, hipertensiunile arteriale sistemice pot fi clasificate în două mari grupe şi anume:

— hipertensiunile secundare, care reprezintă 11—14% din totalul cazurilor şi au o cauză bine cunoscută şi

— hipertensiunile primare (esenţiale), cele mai frecvente, a căror cauză nu poate fi precizată (44).

Tabelul VIII, modificat după Tarazi (24) şi Gifford (63), prezintă o clasificare etiologică a hipertensiunilor, în care se încadrează 99% din totalul cazurilor observate în clinică.

Creşterea tensiunii arteriale sistolice şi/sau diastolice în timpul sarcinii reprezintă un factor important de risc pentru mamă, dar mai ales pentru făt, din cauza alterărilor în grad variabil a schimburilor respiratorii şi nutritive, consecutiv modificărilor morfo-funcţionale placentare. De aceea, hipertensiunile la gravide trebuie să fie diagnosticate cît mai precoce şi tratate cît mai adecvat (41). Stabilirea diagnosticului de hipertensiune în cursul graviditătii va trebui să ţină seama atît de vîrsta gravidei — la 16 ani nivelurile medii tensionale sînt de 100/60 mm Hg iar la 45 de ani ele sînt de 140/85 mm Hg — cît şi de influenţa sarcinii asupra nivelului tensional, limitele superioare ale normalului, admise de cei mai mulţi autori (140/90 mm Hg), fiind considerate prea mari la gravide, în special în ceea ce priveşte presiunea diastolică (4).

Hipertensiunile prezente la gravide pot fi de două tipuri, cu etiopatogenie şi importanţă prognostică diferite şi anume: *hipertensiunile cronice*, decelate de obicei înainte de săptămîna a 20-a a gestaţiei, preexistente sarcinii şi avînd, în condiţiile unui tratament corect, un prognostic dependent de cel al afecţiunii cauzale şi de stadiul evolutiv atins pînă ce a survenit graviditatea şi *hipertensiunile acute*, instalate obişnuit după cea de a 24-a săptămînă a sarcinii, făcînd parte din simptomatologia disgravidiilor tardive şi avînd un prognostic legat de cel al afecţiunii cauzale (4).

Hipertensiunile cronice

Hipertensiunile cronice, de intensităţi variate, de la uşoare depăşiri ale limitelor superioare ale normalului pînă la valori extreme care depăşesc 300 mm Hg şi, respectiv, 160 mm Hg, ar trebui să fie frecvent observate în timpul sarcinii, dat fiind că statisticile mari arată că incidenţa hipertensiunii arteriale ajunge la 10—15% din totalul populaţiei şi, cu toate că frecvenţa hipertensiunilor creşte cu vîrsta, proporţia hipertensivilor tineri este destul de ridicată şi în continuă creştere. Cu toate acestea frecvenţa hipertensiunilor cronice la gravide se situează sub media valorilor populaţiei de aceeaşi vîrstă, probabil pentru că multe cazuri de hipertensiuni moderate preexistente sarcinii sînt mascate, cel puţin în prima parte a gestaţiei, din cauza diminuării R.V.P., consecutiv scăderii tonusului vascular sistemic şi a intrării în funcţie a teritoriului vascular utero-placentar, cu rezistenţă foarte redusă. Obişnuit, fiind vorba de femei tinere, hipertensiunea este unica manifestare a dereglării hemodinamicii; în cazurile cu o evoluţie mai îndelungată, mai ales la gravide mai vîrstnice şi obeze, hipertensiunea se însoţeşte însă şi de cardiopatii hipertensive, nefroangioscleroză difuză, retinopatii, manifestări nervoase etc.

Aşa cum s-a menţionat înainte, hipertensiunile cronice sînt *secundare*, evoluînd în cadrul unor boli cunoscute şi *primare* (esenţiale), apărînd fără o cauză decelabilă.

Hipertensiunile arteriale secundare

Hipertensiunile arteriale secundare pot avea cauze şi mecanisme variate, nu întotdeauna bine înţelese. În continuare vor fi prezentate sumar hipertensiunile secundare cele mai importante pentru practica obstetricală, prin incidenţa şi consecinţele lor.

Hipertensiunile renale, cele mai frecvente, însoţesc variate nefropatii şi au mecanisme patogenetice complexe. Rinichiul avînd un dublu rol în reglarea tensiunii arteriale, şi anume prin sistemul R.A.A. determinînd hipertensiuni, iar prin mecanisme încă insuficient cunoscute exercitînd efecte antipresoare, în diverse afectări renale va influenţa asupra nivelului tensional, în funcţie de dezechilibrul dintre aceste influenţe antagoniste, diferit în alterările irigaţiei renale şi în afecţiunile parenchimatoase renale (24).

Hipertensiunile reno-vasculare, reproduse experimental prin compresiunea arterei renale (Goldlatt) sau prin înfăşurarea rinichiului în celofan (Page), sînt produse în patologia umană prin leziuni unilaterale ale arterei renale (stenoză, aterom, tromboză, anevrism disecant, displazii fibroase ale intimei, mediei sau adventicei, stenoză posttraumatică sau compresiuni prin tumori ale hilului etc.). Cercetări experimentale au precizat că la începutul evoluţiei lor hipertensiunile renovasculare sînt consecinţa creşterii D.C., fără modificări ale volemiei, în timp ce în stadii avansate hipertensiunea se menţine prin creşterea R.V.P., iar D.C. a revenit la normal. Aceste constatări au fost verificate la pacienţii cu hipertensiune prin stenoza arterei renale, la care s-a găsit o R.V.P. crescută, însoţită sau nu de creşteri ale D.C., şi la care, după o intervenţie chirurgicală care înlătură cauza stenozei sau după nefrectomie unilaterală, s-a constatat o scădere mai importantă a R.V.P., comparativ cu aceea a D.C. Mecanismul modificărilor hemodinamice este reprezentat de activarea sistemului renină-angiotensină, iar combinaţia unui volum sanguin normal, sau chiar scăzut, cu un D.C. crescut, sugerează creşterea tonusului vaselor capacitanţei — probabil prin acţiunea simpaticotonă a angiotensinei (63) — concomitent cu acţiunea directă sau indirectă asupra tonusului arteriolar.

Hipertensiunile din nefropatiile parenchimatoase au o evoluţie şi un nivel tensional variate în funcţie de dezechilibrul dintre influenţele presoare (renovasculare) şi cele depresoare (renoprive). În nefropatiile parenchimatoase, ca de exemplu în glomerulonefrita acută difuză, hipertensiunea este consecinţa creşterii volemiei, cu creşterea consecutivă a D.C., neînsoţită de modificări ale R.V.P. În nefropatiile cronice în stadii terminale, hipertensiunea poate fi de două tipuri patogenice şi anume: cel mai frecvent este volum-dependentă şi poate fi controlată prin diuretice (cînd mai acţionează) şi prin dializă şi, mai rar, este refractară la deshidratare şi agenţi depresori, pare a fi condiţionată de activarea continuă a sistemului presor renal şi nu poate fi redusă decît prin nefrectomie. Deşi intervin o serie de factori care complică interpretarea (gradul anemiei, echilibrul lichidian, starea miocardului etc.), cauza hipertensiunii în nefropatiile parenchimatoase pare a fi creşterea relativă sau absolută a R.V.P. (63).

Influenţa nefropatiilor hipertensive asupra sarcinii este prezentată în subcapitolul „Fiziopatologia excreţiei renale la gravide".

Coarctaţia aortei, descrisă în cadrul titlului „Cardiopatiile congenitale," se însoţeşte de hipertensiune în arterele situate deasupra stenozei. Incidenţa acestei anomalii vasculare este greu de precizat din cauza variaţiilor mari ale gradului stenozei istmice, cele uşoare trecînd obişnuit nediagnosticate. Mecanismul hipertensiunii în coarctaţia aortei pare a fi distensia mecanică a arterelor de deasupra obstacolului, dar unii autori au sugerat şi intervenţia unui mecanism renal de tip Goldblatt.

Studii mai vechi apreciau că sarcina la o pacientă cu coarctaţie aortică are riscuri crescute din cauza pericolului decompensării cardiace, a infecţiei bacteriene a stenozei şi, mai ales, a pericolului rupturii aortei, accident constatat la 6 din 13 gravide decedate dintr-un lot de 354 de gravide cu coarctaţie aortică (63). Se pare însă că aceste pericole au fost mult exagerate, decompensarea cardiacă nefiind favorizată de sarcină decît în cazurile în care coarctaţia aortei coexistă cu alte leziuni cardiace, aşa cum nici producerea rupturii aortei nu pare a fi mai frecventă în timpul sarcinii — cu toate că modificările substanţei fundamentale a ţesutului conjunctiv al mediei aortice ar putea slăbi rezistenţa parietală — deoarece nivelul tensional în timpul sarcinii scade, la fel ca şi în alte tipuri etiologice de hipertensiune. De asemenea, recomandarea cezarienei la gravidele cu coarctaţie aortică nu mai este susţinută astăzi, deoarece naşterea pe căi naturale nu pare a prezenta nici un pericol pentru starea hemodinamicii (41). Este recomandabil ca la femeile care vor să aibă copii să se intervină chirurgical înainte de sarcină, deoarece rezultatele postoperatorii sînt excelente. Statistica arată că în timp ce la pacientele cu coarctaţie aortică diagnosticată clinic numai 10% din sarcini evoluează fără complicaţii şi numai 40% sînt urmate de naşterea de feţi vii, după operaţie 85% din sarcini au evoluat normal şi proporţia naşterilor de feţi vii a crescut la 90% (46).

Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn), consecinţa unor tumori ale zonei glomerulate sau mai rar a hiperplaziei corticosuprarenaliene bilaterale, se însoţeşte de hipertensiune, obişnuit benignă. Hipertensiunea este determinată de creşterea D.C. şi a volemiei, consecutive retenţiei crescute de sodiu şi apă, datorită excesului de aldosteron, dar şi de creşterea R.V.P. Sindromul însoţindu-se şi de pierderi exagerate urinare de potasiu, pacienţii prezintă diverse manifestări de depleţie potasică (parestezii intermitente, tetanie, slăbiciune, eventual paralizii etc.). La unii pacienţi cu sindrom Conn s-a constatat o intensă hipotensiune ortostatică, din cauza deficitului de renină, a cărei secreţie este inhibată de excesul de sodiu.

S-a descris doar un singur caz de hiperaldosteronism primar cu sarcină, care a sfîrşit prin naşterea unui făt mort, după 24 de săptămîni de sarcină, prin dezlipirea prematură a placentei.

Excesul de mineralocorticoizi cu hipertensiune arterială secundară poate fi şi consecinţa unor blocări enzimatice congenitale ale hidroxilării steroizilor corticosuprarenalieni în poziţiile 11 sau 17. Deficitul enzimei 17α-hidroxilază, care intervine în transformarea progesteronului în 17-OH-progesteron (sindromul Biglieri) şi deficitul enzimei 11β-hidroxilază, care catalizează transformarea deoxicorticosteronului în corticosteron, vor avea ca rezultat deficitul sintezei de cortizol şi, ca urmare a suprimării mecanismului de *feedback* negativ, o intensificare a descărcărilor de ACTH. Acesta va stimula hipertrofia corticosuprarenaliană (a se vedea „Fiziopatologia ovulaţiei") şi va determina activarea sintezei de mineralocorticoizi (deoxicorticosteron şi corticosteron în deficitul de 17α-hidroxilază şi 11-deoxicorticosteron în deficitul de 11β-hidroxilază). Diminuarea secreţiei de ACTH prin dexametazonă corectează atît hipertensiunea cît şi anomaliile electrolitice.

În literatură nu s-a descris încă un caz de sarcină asociat unor asemenea defecte enzimatice, poate şi din cauza dificultăţii diagnosticării lor.

Sindromul Cushing, descris la „fiziopatologia ovulaţiei", se însoţeşte în 85% din cazuri de hipertensiune arterială sistemică (6). Determinat de tumori sau hiperplazii corticosuprarenaliene, adenoame cromofobe hipofizare sau tumori secretante de ACTH cu diverse localizări, sindromul Cushing este caracterizat printr-un exces de glucocorticoizi, însoţit adesea de hipersecreţie de ACTH. Deoarece celulele tumorale ale CSR pot sintetiza variaţi hormoni steroizi sindromul Cushing se poate prezenta sub diverse tablouri clinice. Tumorile CSR care descarcă predominant estrogeni produc feminizare, cele care secretă mari cantităţi de androgeni produc masculinizare, iar excesul de mineralocorticoizi (aldosteron, deoxicorticosteron şi alţi precursori), împreună cu hipercortizolemia, produc hipertensiune arterială sistemică (63).

Sindromul Cushing este rareori asociat sarcinii, deoarece în stadiul iniţial aproximativ 30% din paciente sînt amenoreice şi încă 20% prezintă diverse tulburări menstruale, iar în stadiul de hipercorticism stabilit 60—70% din paciente sînt amenoreice (6). Asocierea extrem de rară a sarcinii cu sindromul Cushing este grevată de o mortalitate maternă de aproximativ 50%, mai ales datorită hipertensiunii cronice care favorizează producerea disgravidiei tardive şi a complicaţiilor cardio-vasculo-renale; de asemenea, tot ca urmare a complicaţiilor vasculare, sînt frecvente naşterea prematură şi mortinatalitatea (41). Tratamentul sindromului Cushing în timpul sarcinii constă în adrenalectomie bilaterală, în caz de hiperplazie CSR sau în extirpări unilaterale sau subtotale, în cazul unor tumori unilaterale. Administrarea unor cantităţi adecvate de corticosteroizi permite efectuarea unor asemenea intervenţii fără complicaţii letale pentru mamă sau făt, iar administrarea unui exces de hormoni în timpul travaliului permite naşterea normală pe căi naturale. În cazurile în care cauza sindromului este o tumoare hipofizară şi apar tulburări care indică intervenţia (tulburări vizuale), se va efectua hipofizectomia (6).

Feocromocitomul — complicaţie extrem de rară a sarcinii — este o tumoare a ţesutului cromafin, localizată în peste 60% din cazuri în suprarenale şi în rest în diverse alte formaţiuni cromafine abdominale (6). Caracterizată prin descărcări crescute de catecolamine, tumoarea va prezenta manifestări clinice diferite, în funcţie de proporţia celor două catecolamine principale descărcate în circulaţia sistemică. Tumorile care descarcă predominant norepinefrină — substanţă cu efecte îndeosebi asupra α-receptorilor adrenergici — se manifestă prin hipertensiune paroxistică sau permanentă, fără tahicardie sau modificări ale D.C., iar la gravide determină frecvent avort sau naştere prematură, în timp ce tumorile care descarcă predominant epinefrină — substanţă cu acţiune îndeosebi asupra β-receptorilor adrenergici — se manifestă prin: hipertensiune, tahicardie, hipervolemie, hipermetabolism, hiperglicemie etc. şi în timpul naşterii pot determina inhibiţia contractilităţii miometriale sau diskinezii uterine. Diagnosticul afecţiunii se stabileşte prin constatarea unor concentraţii catecolaminice sanguine de cîteva ori superioare celor normale şi prin creşterea eliminărilor urinare de catecolamine libere şi mai ales de produşi de catabolism ai acestora (normetanefrină, metanefrină, acid vanililmandelic etc.).

Sarcina la paciente cu feocromocitom este grevată de o mortalitate maternă de 45—50% şi de pierderi fetale de 40% (6). De aceea se recomandă ca, deîndată ce s-a stabilit diagnosticul, să se intervină, deoarece temporizarea este urmată de o mortalitate de două ori mai mare decît cea operatorie. Intervenţia se va efectua numai după o corectă reechilibrare metabolică şi stabilizare tensională, prin administrare de blocanţi adrenergici specific sau asociaţi. Pericolele intra- şi postoperatorii sînt reprezentate de aritmii cardiace, crize hipertensive, şoc, hipotensiune. Operaţia este uneori dificilă din cauza dimensiunilor reduse ale tumorii, sediului ei extrasuprarenalian şi a existenţei unor tumori multiple. În situaţiile în care uterul gravid împiedică explorarea abdominală, se va efectua cezariană, chiar înainte de termen (6).

Hipertensiunile arteriale primare

Hipertensiunile arteriale primare (esenţiale), cele mai frecvente în practica clinică, sînt diagnosticate obişnuit prin excluderea succesivă a tuturor cauzelor care ar putea determina creşteri ale tensiunii arteriale (4, 44). Frecvenţa hipertensiunii esenţiale la gravide este variabilă după autori; într-un studiu bazat pe mai mult de 11 000 de gravide, hipertensiunea esenţială a fost prezentă într-o proporţie de 4,13% (41).

Cauzele hipertensiunilor esenţiale sînt necunoscute, dar boala probabil că are o etiologie multiplă (19). Toate mecanismele care intervin în patogenia hipertensiunilor secundare au fost incriminate a participa şi la producerea hipertensiunilor esenţiale, dar multiplele cercetări efectuate au ajuns la concluzia intervenţiei unor multipli factori genetici, neurogenici, psihologici, endocrini, umorali, retenţia de sare, modificări ale volumelor lichidiene (diminuarea volemiei, cu creşterea volumului lichidelor extracelulare), modificări ale tonusului arteriolar etc. (63). Nu s-a putut încă preciza rolul fiecăruia dintre aceşti factori, momentul intervenţiei şi ponderea lor patogenică, deoarece într-o boală eminamente cronică cum este hipertensiunea esenţială este foarte dificilă să se diferenţieze factorii primari de reacţiile secundare.

Cercetările hemodinamice au precizat că hipertensiunile esenţiale se pot prezenta sub două tipuri patogenice principale: labile şi stabile (44).

La un mare număr de pacienţi cu hipertensiune esenţială, cu valori tensionale medii între 150-160/90-100 mm Hg sau cu creşteri tensionale intermitente, mai ales cu ocazia stresurilor psihoemoţionale, dar fără alte manifestări clinice, D.C. este crescut şi R.V.P. este normală sau chiar uşor diminuată. Valorile R.V.P. sînt normale dacă sînt raportate la valorile medii, dar sînt crescute faţă de debitul circulator, dacă sînt comparate cu cele ale unui normotensiv cu D.C. identic (63). Creşterea D.C. la hipertensivii „labili" este consecinţa mai ales a creşterii frecvenţei decît a forţei de contracţie a cordului, iar consumul de O_2 este concordant cu D.C., de aceea hipertensiunea labilă sau la limită, cum mai este denumită de unii autori (44), este atribuită cu mare probabilitate unui dezechilibru vegetativ, care face ca circulaţia periferică să nu se poată adapta fluxului sistemic crescut. La efortul fizic hipertensivii „labili" se comportă aproape la fel ca normotensivii în privinţa creşterii D.C., dar R.V.P., deşi scade, nu atinge niciodată valorile normale şi de aceea tensiunea arterială se menţine încă uşor ridicată. Mulţi autori consideră că hipertensiunea „labilă" ar fi un stadiu precoce de evoluţie a hipertensiunii esenţiale cronice, în timp ce alţii presupun că ar fi un tip diferit de hipertensiune (44).

Hipertensiunea esenţială stabilă este caracterizată printr-un tablou hemodinamic diferit şi anume prin creşterea R.V.P. şi D.C. normal. Rezistenţa vasculară este crescută ca urmare a unei arterioloconstricţii generalizate, dar de intensitate inegală, afectînd mai intens teritoriile vasculare renal, cerebral și splanhnic și mai puțin teritoriul vascular al musculaturii striate scheletale. Se pare că pe măsura evoluției bolii, D.C. scade progresiv, concomitent cu creșterea R.V.P. Cauza creșterii R.V.P. nu este cunoscută și nu se poate afirma dacă este consecința unor factori neurogeni sau umorali, diferențierea făcîndu-se obișnuit empiric, pe baza răspunsului tensional la administrarea de agenți blocanți adrenergici (21).

Cercetări asupra epidemiologiei hipertensiunii arteriale la gravide au precizat că de multe ori hipertensiunea devine manifestă numai în timpul sarcinii, iar între sarcini succesive pacienta este normotensivă. De obicei, în asemenea cazuri, tensiunea arterială sistolică, adesea și cea diastolică, sînt crescute ușor, mai ales în ultimul trimestru al sarcinii, dar fără manifestări hipertensive, edeme sau proteinurie și la una-două zile după naștere nivelul tensional se normalizează. Aceste cazuri, care trebuie asimilate hipertensiunilor labile, sînt consecința unor disadaptări psihologice la stresul sarcinii și probabil că reprezintă stadiul precoce al bolii hipertensive cronice „esențiale“ (19). Este recomandabil ca la aceste gravide să nu se prelungească durata sarcinii peste termen, deoarece prin sumarea efectelor nocive ale hipertensiunii și ale sarcinii prelungite asupra placentei se poate produce moartea intrauterină a fătului (41).

În hipertensiunile esențiale stabile anterioare sarcinii, în trimestrul al II-lea se produce diminuarea obișnuită a nivelului tensional, după care, în aproximativ 40% din cazuri, tensiunea arterială rămîne scăzută pînă la termen, iar în restul cazurilor revine la nivelul inițial.

Indiferent dacă hipertensiunea cronică este secundară sau primară, ea reprezintă un factor de risc pentru mamă și făt, efectele nocive fiind direct proporționale cu nivelul tensiunii arteriale și cu efectele exercitate de hipertensiune asupra funcționalității diverselor teritorii vasculare (cord, rinichi, creier etc). Aproximativ 75% din gravidele cu hipertensiune cronică suportă sarcina fără incidente, mai ales dacă nivelurile tensionale nu sînt excesive și pacienta nu face disgravidie (19). Un anumit procent din gravidele cu hipertensiune fac însă complicații vasculare (hemoragii cerebrale sau hepatice, hemoragii retroplacentare, rareori necroze corticale renale etc.), insuficiență cardiacă și edem pulmonar acut etc., care determină o mortalitate maternă imediată de aproximativ 0,5% (41). Complicația cea mai gravă de care sînt amenințate gravidele cu hipertensiuni cronice este „suprapunerea“ unei disgravidii tardive, de cîteva ori mai frecventă la gravidele hipertensive decît la cele normotensive. Această complicație se instalează obișnuit mai devreme decît disgravidia obișnuită (între săptămînile 24—31) și este marcată prin creșterea masivă a tensiunii arteriale (280—300/140—160 mm Hg), uneori explozivă, oligurie, cu retenție azotată, proteinurie masivă, edeme, hemoragii retiniene etc. În 1—2% din cazuri se ajunge la eclampsie, prognosticul matern devenind foarte grav dacă nu se intervine rapid, pentru a se declanșa nașterea (41). Prognosticul fetal la gravidele cu hipertensiuni cronice este destul de rezervat. De regulă, fătul crește mai lent și mai puțin comparativ cu vîrsta sa *(small for gestational age)*, probabil ca urmare a unor infarcte placentare care interferează cu nutriția sa. Frecvența pierderilor fetale crește în funcție de nivelul tensiunii arteriale, în cazurile cu niveluri tensionale sub 150/100 fiind de 22/1 000, iar în cazurile care depășesc aceste niveluri ajungînd la 50/1 000 (41), valori superioare de două și, respectiv, de cinci ori mortalității fetale medii (9,5%) (41). Cazurile de hipertensiune cronică complicate cu disgravidie au mortalitate perinatală de 21,9% (19), valori crescute fiind găsite şi la gravidele cu hipertensiune cronică visceralizată şi în rarele cazuri de hipertensiune malignă.

Hipertensiunile acute

Hipertensiunile acute apărute în ultimul trimestru al sarcinii, cu excepţia celor prin glomerulonefrite acute, fac parte din tabloul clinic al *disgravidiilor tardive*. Această gravă complicaţie a sarcinii, cu o incidenţă variabilă după autori între 1—10%, se instalează obişnuit după a 24-a săptămînă a sarcinii, este de două ori mai frecventă la primipare decît la multipare, predomină la femei foarte tinere sau la cele peste 35 de ani şi apare atît la gravide care nu au avut antecedente cardio-vasculare şi renale, cît mai ales la cele cu hipertensiuni cronice prealabile.

Disgravidiile tardive sînt definite prin triada: hipertensiune, edeme, proteinurie, în cadrul căreia hipertensiunea este semnul cel mai precoce şi cu cea mai mare importanţă clinică. Problema precizării limitelor superioare ale valorilor tensionale normale este şi mai importantă în aceste complicaţii caracteristice ultimului trimestru al sarcinii, cînd obişnuit tensiunea arterială are tendinţa de revenire spre valorile pregravidice. Deoarece nivelurile tensiunii arteriale depind de o multitudine de factori, s-a recomandat ca tensiunea arterială a gravidei să fie raportată la aceea dinainte de sarcină şi să se considere ca hipertensiuni, cu semnificaţie diagnostică pentru disgravidiile tardive, valorile care depăşesc nivelurile pregravidice cu peste 30 mm Hg(Mx) şi, respectiv, cu peste 15 mm Hg (Mn); alţi autori, pe baza faptului că presiunea sistolică are obişnuit variaţii mai mari, recomandă ca la gravide să se considere ca valori hipertensive presiunile diastolice care depăşesc cu peste 20—25% nivelurile pregravidice. În general, chiar în formele severe de disgravidii tardive nivelurile tensionale doar rareori sînt mai mari de 180/110 mmHg, presiunile mai ridicate fiind prezente cînd disgravidia s-a „suprapus“ peste o hipertensiune arterială cronică. Nivelurile tensionale nu reprezintă întotdeauna indici fideli ai gravităţii disgravidiei, deoarece o gravidă tînără poate face convulsii cu o tensiune arterială de 135/85 mm Hg, în timp ce multe gravide nu prezintă manifestări eclamptice deşi au o tensiune arterială de 180/120 mm Hg; de aceea apare ca lipsită de valoare practică clasificarea disgravidiilor tardive în „uşoare“ şi „severe“, după cum nivelurile tensionale sînt sub sau peste valorile de 160/100 mm Hg.

Patogenia disgravidiilor tardive şi a hipertensiunii din cadrul acestei grave complicaţii gestaţionale rămîne încă nelămurită, cu toate că s-au emis numeroase ipoteze şi s-a efectuat un număr imens de cercetări clinice şi experimentale (22, 47). Nu avem intenţia să prezentăm ipotezele patogenice ale disgravidiilor tardive, dar vom încerca o sistematizare a datelor asupra mecanismului de producere a hipertensiunii din gestoze.

Constatarea că organismul gravidei reţine apă şi sodiu şi că la gravidele cu disgravidie acest fenomen fiziologic este mult mai intens, avînd ca manifestare clinică creşterea ponderală rapidă şi exagerată şi accentuarea edemelor, a dus la ipoteza că hipertensiunea ar putea fi datorată creşterii D.C., ca urmare a hipervolemiei. S-a constatat însă că D.C. şi volemia sînt scăzute la gravidele cu disgravidie tardivă, pentru că lichidele reţinute se află stocate în compartimentul interstiţial (a se vedea „Edemele de sarcină“). Dealtfel, nu întotdeauna retenţia hidro-salină precedă instalarea hipertensiunii, iar frecvenţa disgravidiilor nu pare să se modifice consecutiv unui regim care conţine între 2—25 g sare/24 de ore, excepţie făcînd disgravidiile însoţite de insuficienţă renală, la care aportul sodat intempestiv se dovedeşte a fi nociv.

Cercetările hemodinamice au demonstrat că hipertensiunea în disgravidiile tardive este consecinţa creşterii R.V.P., ca urmare a unei vasoconstricţii generalizate, cu sediul pe arteriolele mici şi precapilare. Acest vasospasm poate fi observat direct la nivelul vaselor mici ale patului unghial sau la examenul vaselor retiniene şi conjunctivale şi este demonstrat indirect de scăderea fluxului sanguin al diverselor organe (rinichi, ficat, creier etc.) şi al teritoriului utero-placentar. Persistenţa acestui spasm vascular, cu tulburări consecutive ale condiţiilor circulatorii din *vasa vasorum* şi cu alterarea irigaţiei teritoriilor tisulare, duce la necroze vasculare şi tisulare, explicînd hemoragiile, infarctele, trombozele vasculare şi necrozele focale tisulare prezente în diverse organe şi în special în ficat, rinichi, CSR, creier, miocard, mucoase etc.; de asemenea, vasoconstricţia teritoriului utero-placentar explică îmbătrînirea prematură a placentei, degenerarea sinciţială masivă, creşterea depozitelor de fibrină în spaţiile intervilоase şi creşterea frecvenţei „infarctelor" placentare (64).

Majoritatea autorilor admit că vasoconstricţia generalizată deţine o importanţă patogenică fundamentală în disgravidiile tardive, dar nu se poate preciza dacă vasospasmul este primar sau secundar, pentru că nu se cunoaşte încă mecanismul său de producere. Numeroase ipoteze au încercat să explice patogenia vasoconstricţiei generalizate instalată la gravide tinere şi sănătoase, dar pînă acum nu s-a adus nici o dovadă concludentă pentru vreuna din ipoteze. Blocada vegetativă (11) sau anestezia spinală selectivă înaltă nu au fost urmate de modificări semnificative ale nivelului tensional crescut la pacientele cu disgravidie, ceea ce sugerează că hipertensiunea nu se datorează sistemului vegetativ simpatic, ci unor factori presori „umorali". Numeroasele cercetări efectuate pentru a dovedi participarea vreuneia dintre substanţele vasoconstrictoare cunoscute nu au dus însă la nici un rezultat. Cea mai mare atenţie s-a acordat rinichilor şi structurilor utero-placento-fetale, care au capacitatea de a sintetiza şi descărca în circulaţie substanţe vasopresoare.

Diminuarea F.P.R. şi prezenţa leziunilor nefronice şi ale aparatului juxtaglomerular (a se vedea „Fiziopatologia excreţiei") au atras încă de mult atenţia asupra rolului rinichilor în patogenia hipertensiunii preeclampticelor. Ca urmare a numeroaselor cercetări efectuate, unii autori (19) consideră că *primum movens* în declanşarea mecanismelor disgravidiilor tardive ar fi ischemia renală, instalată ca urmare a depunerilor de fibrină în arteriolele aferente şi capilarele glomerulare, consecinţă a unui sindrom de coagulare intravasculară diseminată (C.I.D.), demonstrat de trombopenie şi creşterea adezivităţii plachetare. La rîndul său, sindromul de C.I.D. ar fi determinat, fie de intensificarea activităţii coagulante sanguine prin descărcare de factori tromboplastinici din placenta lezată consecutiv ischemiei şi hipoxiei (placenta fiind cel mai bogat ţesut în factori tromboplastinici din organism) (19) sau prin producerea unei reacţii Schwartzmann generalizate, declanşată de produşii de degenerare a deciduei sau a trofoblastului, fie ca urmare a unui dezechilibru între sistemul coagulant activat şi sistemul fibrinolitic mai puţin activ, din cauza scăderii plasminogenului. Depunerile intravasculare de fibrină predomină la nivelul vaselor hepatice, renale, cerebrale, utero-placentare şi au ca urmare diminuarea fluxului sanguin al acestor organe, modificare ce în cazurile grave, duce la necrozele focale diseminate, menţionate la examenele necropsice. La nivel renal, în stadii incipiente de evoluţie a sindromului, ischemia relativă stimulează sinteza şi descărcarea de renină, ca în clasicele experienţe ale lui Goldblatt, iar renina activează generarea de angiotensină, cel mai puternic vasoconstrictor natural şi cel mai activ stimulent al secreţiei de aldosteron (a se vedea „Sistemul renină-angiotensină-aldosteron“). Componentele acestui sistem sînt obişnuit crescute în timpul sarcinii normale (73), fiind făcute răspunzătoare pentru retenţia de sodiu şi apă prin excesul de aldosteron, dar nemodificînd tensiunea arterială, probabil din cauza scăderii reactivităţii vasculare la angiotensină. Efectele fiziologice ale angiotensinei şi aldosteronului au făcut pe unii autori să admită că activarea excesivă a sistemului R.A.A., consecutivă ischemiei renale relative, ar deţine un rol important în patogenia manifestărilor disgravidiei tardive. În ceea ce priveşte mecanismele hipertensiunii, s-a sugerat că la preeclamptice activitatea crescută a angiotensinazei eliberată din placentă şi eritrocite nu poate menţine echilibrul între generarea şi distrugerea angiotensinei şi, ca urmare a unui exces de angiotensină, se instalează hipertensiunea. În sprijinul acestei ipoteze vine constatarea că sîngele gravidelor preeclamptice nu poate inactiva angiotensina administrată în acelaşi ritm ca sîngele gravidelor normale.

Cercetări efectuate au arătat însă că activitatea reninei şi a angiotensinei este mai scăzută la preeclamptice decît la gravidele normale, iar concentraţia substratului reninei (angiotensinogenul) nu este modificată; scăderea sintezei şi descărcărilor de aldosteron, evidenţiată la preeclamptice, este considerată ca o dovadă suplimentară a diminuării activităţii sistemului R.A.A. În sfîrşit, imposibilitatea de a corela activitatea sistemului R.A.A. cu gravitatea şi evoluţia disgravidiei pledează de asemenea pentru concluzia că rolul mecanismului presor renal— reprezentat de activarea sistemului R.A.A. — în patogenia hipertensiunii arteriale din disgravidii nu pare a fi fundamental. Din păcate nu s-au efectuat încă cercetări în legătură cu funcţia antipresoare a rinichiului, evidenţiată de studiile experimentale, dar încă insuficient lămurită chiar în condiţii fiziologice (a se vedea „Excreţia renală“).

Rolul structurilor utero-placentare în patogenia hipertensiunii din disgravidii a fost mult investigat, deoarece atît în lichidul amniotic al sarcinii umane, cît şi în deciduă există substanţe presoare (histerotonină?), iar tensiunea arterială ridicată a preeclampticelor revine mai repede la normal *post partum* dacă uterul a fost chiuretat la naştere. Rolul acestor structuri a fost însă conceput diferit de diverşi autori.

Unii au susţinut că placenta conţine substanţe presoare pe care le eliberează ca urmare a leziunilor tisulare întinse caracteristice preeclampsiei („infarctele“), în sprijinul acestei ipoteze fiind experienţele care au demonstrat că injectarea diverselor extracte placentare la animalele inferioare produce convulsii sau leziuni hepatice. Mai recent s-a demonstrat însă că asemenea leziuni pot fi provocate şi cu extracte din alte organe, efectele nocive fiind datorate particulelor prezente în extracte sau factorilor tromboplastinici; de asemenea, nu s-au putut stabili corelaţii între formarea infarctelor şi disgravidie şi ca urmare creşterea frecvenţei „infarctelor“ la gravidele cu disgravidie este considerată mai degrabă un efect decît o cauză a acestei complicaţii gestaţionale.

Alţi autori au susţinut că structurile utero-placentare ar descărca substanţe presoare numai cînd sînt în ischemie, la fel ca şi rinichiul. În sprijinul acestei ipoteze s-a invocat o serie de constatări. Astfel este dovedit că disgravidiile tardive sînt mai frecvente în cazurile în care irigaţia utero-placentară este diminuată din cauza distensiei mecanice uterine, ca de pildă în sarcina apropiată de termen şi mai ales la primiparele cu un uter nedilatabil, în sarcina multiplă, hidramnios, mola hidatiformă; de asemenea, agravarea evoluţiei preeclampsiei în timpul travaliului, uneori apărînd şi convulsii, a fost atribuită scăderii irigaţiei utero-placentare din cauza contracţiilor uterine ritmice. Disgravidia tardivă este de asemenea mult mai frecventă la gravidele hipertensive şi diabetice, ca urmare a leziunilor vasculare placentare care diminuează fluxul utero-placentar. S-au făcut numeroase încercări de a dovedi experimental ipoteza ischemiei utero-placentare, dar diminuarea irigaţiei utero-placentare prin legarea principalelor artere este cel mai adesea urmată de avort prin ischemie prea puternică sau de evoluţia normală a sarcinii, prin stabilirea rapidă a unei circulaţii colaterale eficiente. Prin plasarea unor suturi placentare care diminuează fluxul sanguin s-a izbutit, la iepuroaice gravide normale sau nefrectomizate, să se producă o hipertensiune, care se stabileşte la 25—95 min. după ce s-au făcut suturile şi, ulterior, se menţine sau scade (7), iar sîngele animalelor hipertensive injectat la iepuroaice negravide are efecte presoare. Înfăşurarea în benzi de plastic a arterelor uterine la căţele gravide a produs un sindrom hipertensiv însoţit de proteinurie, hipertensiunea fiind atribuită descărcărilor de renină din placenta ischemică (32). Aceste rezultate experimentale nu au putut fi confirmate de alţi autori, de aceea sînt puse la îndoială (4). Cu toate acestea, scăderea fluxului utero-placentar la preeclamptice este dovedită de multiple cercetări (4, 9), care au demonstrat scăderi de 40—50% faţă de valorile de la gravidele normale, scăderi asemănătoare cu cele găsite la gravidele cu hipertensiune arterială cronică. Ca urmare, se ridică problema dacă diminuarea fluxului utero-placentar este cauză a disgravidiei şi a hipertensiunii sau doar o consecinţă a spasmului vascular determinat de alte mecanisme. Dealtfel s-a sugerat mai demult (16) că sindromul denumit preeclampsie „suprapusă" ar reprezenta doar o agravare a unei boli hipertonice cronice, fiind diferit de preeclampsie.

Alţi autori (60) au susţinut că distensia uterină şi / sau ischemia utero-placentară determină hipertensiune arterială la preeclamptice pe cale reflexă, provocînd reacţii vasoconstrictoare renale sau stimularea centrilor hipotalamici vasopresori. În sprijinul acestei ipoteze sînt cercetările experimentale care au arătat că distensia uterului produce la şobolanca gravidă ischemie corticală renală. În sfîrşit, alţi autori au sugerat că scăderea irigaţiei utero-placentare la preeclamptice ar determina efecte hipertensive, nu prin stimularea descărcării unor substanţe presoare, ci prin alterarea inactivării acestora, ca urmare a scăderii sintezei unor enzime antihipertensive sau a diminuării altor mecanisme placentare, consecutiv ischemiei.

După cum a reieşit din datele prezentate anterior cele mai multe ipoteze au încercat să explice patogenia hipertensiunii preeclamptice prin modificări în sinteza sau inactivarea unor factori presori, ca urmare a ischemiei sau a lezării unor organe cu roluri fundamentale în controlul homeostaziei tensionale la gravide. Dar Page a dovedit, încă demult, că sîngele gravidelor preeclamptice nu produce nici antidiureză şi nici hipertensiune, punînd astfel la îndoială existenţa unui exces de substanţe presoare.

În contrast cu numeroasele cercetări dedicate factorilor presori, s-a insistat prea puţin pentru explicarea patogeniei hipertensiunii arteriale din disgravidiile tardive asupra modificărilor reactivităţii vasculare. În timpul sarcinii normale tonusul vascular este diminuat, iar reactivitatea vasculară la angiotensină este scăzută, ca urmare a modificărilor endocrine caracteristice, dar la preeclamptice răspunsul presor la angiotensină este asemănător cu cel obţinut la negravide, iar norepinefrina şi vasopresina determină răspunsuri presoare exagerate. Aceste constatări dovedesc că în disgravidiile tardive reactivitatea vasculară la diverşii stimuli vasopresori fiziologici este crescută, la fel ca în hipertensiunea arterială esenţială. Mecanismul acestei alterări nu este cunoscut, dar se cunoaşte că reactivitatea vasculară poate fi influenţată atît de modificări ionice (creşterea sodiului în lichidele extracelulare şi scăderea potasiului, modificarea raportului concentraţiei acestor ioni de o parte şi de cealaltă a membranei fibrelor musculare, depleţia de potasiu etc.), cît şi de hiperaldosteronismul secundar. Cum asemenea modificări au loc şi în timpul sarcinii normale, nu este exclus ca o dereglare a mecanismelor care controlează aceste fine adaptări să provoace alterări ale reactivităţii fibrei musculare din pereţii vasculari, suficient de profunde ca să se ajungă la creşterea R.V.P. şi a tensiunii arteriale sistemice.

Imposibilitatea explicării patogeniei hipertensiunii — manifestare fundamentală a disgravidiilor tardive — pe baza unei etiologii simple a dus la enunţarea unor concepţii polietiologice, conform cărora, prin intervenţia concomitentă a unor multipli factori (toxici, imunologici, hormonali etc.), se ajunge la dereglări complexe ale diverşilor parametri de care depinde homeostazia tensională (centrii vasomotori hipotalamici şi protuberanţiali, debitul cardiac, volumul sanguin, viscozitatea sanguină, reactivitatea fibrelor musculare netede din pereţii vasculari etc.), care au ca rezultat creşterea tensiunii arteriale sistemice.

Bibliografie selectivă

1. ADAMS J. Q., ALEXANDER A. M.— *Obstet. and Gynec.*, 1958, *12*, 542.
2. ALESSANDRESCU DAN, DUMITRESCU ANCA, POPA V., MARINESCU PENELOPA, CUNESCU V.— *Obstet. şi Ginec.*, 1974, *22*, 3, 279.
3. ALESSANDRESCU DAN, DUMITRU I. — *Obstet. şi Ginec.*, 1975, *23*, 2, 97.
4. ASSALI N. S., BRINKMAN C. R. — Disorders of maternal circulatory and respiratory adjustments. În vol.: „Pathophysiology of gestation“ (sub red. Assali N.S. şi Brinkman C.R.), vol. I (Maternal disorders), Ed. Academic Press, New York-London, 1972, p. 270.
5. ASSALI N. S., DOUGLASS R. A., BAIRD W. W., NICHOLSON D. B. — *Clin. Res. Proc.*, 1954, *2*, 102.
6. BARHER K. H., GRABER E. A. — Surgical diseases in pregnancy, W. D. Saunders Comp., Philadelphia-London, 1973.
7. BERGER M., CAVENAGH D. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1963, *87*, 293.
8. BLECHNER J. N., STENGER V. G., PRYSTOWSKY H. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, *120*, 5, 633.
9. BROWNE J. C., VEALL N. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1953, *60*, 141.
10. BRUMFITT W., LEIGH D. A. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1969, *62*, 12, 1 239.
11. BRUST A. A., ASSALI N. S., FERRIS E.B. — *J. clin. Invest.*, 1948, *27*, 717.
12. BUNIM J. J., APPEL S. B. — *J. Amer. med. Ass.*, 1950, *542*, 90.
13. BURWELL C. S. — *Amer. J. med. Sci.*, 1938, *195*, 1.
14. CIUMAKOV A. G. — *Akush. i Ginek.*, 1974, *50*, 1, 45.
15. CORNU P. — Fibrinolyses et défibrinations aiguës obstétricales. În vol.: „Progrès en obstétrique“ (sub red. Varangot J.), Ed. Flamamarion, Paris, 1970, p. 289.
16. DIECKMANN W. J. — The toxemias of pregnancy, ed. a II-a, C.V. Mosby Comp., St. Louis, 1952.

17. DUMITRU I. — *Obstet. şi Ginec.*, 1976, *24*, 1, 1.

18. DUMONT M., LANSAC J., BERNARD CH., GAJA R. — *Gynec. and Obstet.*, 1971, *70*, 1, 109.

19. EASTMAN N. J., HELLMAN L. M. — Williams Obstetrics, ed. a XIII-a, Appleton Century Crofts, Baltimore, 1966.

20. FINE J. — Shock, Ciba Symposions, Springer Verlag, Stockholm-Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962.

21. GANT N. F., CHAND S., WORLEY R.J., WHALLEY P.J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, *20*, 1, 1.

22. GAVRILESCU C. — *Obstet. şi Ginec.*, 1975, *23*, 1, 3.

23. GEMZELL C. A., ROBBE H., STROM G. — *Acta obstet. gynec. scand.*, 1957, *36*, 93.

24. GENEST J. — Hypertension arterielle. În vol.: „Pathologie médicale" (sub red. Pequignot H.), Ed. Masson, Paris, 1975.

25. GUÉDON J., JACOBS C. — Les anuries gravidiques. În vol.: „Progrès en obstétrique" (sub red. Varangot J.), Ed. Flammarion, Paris, 1970, p. 471.

26. GUÉDON J., LEGRAIN M. — Insuffisance rénale du choc toxiinfectieux. Physiopathologie. În vol.: „Réanimation et choc", Librairie Arnette, Paris, 1968, p. 92.

27. HAMILTON H. F. H. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1949, *56*, 548.

28. HENDRICKS C. H. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1958, *76*, 969.

29. HERBERT C. M., BANNER E. A., WAKIM K.S. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1958, *76*, 742.

30. HIMBERT J. — Cardiopathies et grossesse. În vol.: „Progrès en obstétrique" (sub red. Varangot J.), Ed. Flammarion, Paris, 1970, p. 519.

31. HINSHAW P. G., MATHIS M.C., NANAETO J. A., HOLMES D. D. — *J. Trauma*, 1970, *10*, 9, 787.

32. HODARI A., SMEBI R., BUMPUS F. M. — *Gynéc. et Obstét.*, 1967, *29*, 313.

33. HYTTEN F. E., LIND T. — Paramètres biologiques de la grossesse, Ciba-Geigy Ltd., Basel, 1974.

34. HYTTEN F. E., LEITCH I. — The physiology of human pregnancy, ed. a II-a, Blackwell Scientific Publications, Oxford-London-Edinburgh, 1971.

35. KERR M. G. — *Brit. med. Bull.*, 1968, *24*, 1, 19.

36. LECLERC A., FAYE C., FARGE B. — *Gazz. méd. France*, 1971, *78*, 4, 467.

37. LEES M. M., TAYLOR S. H. SCOTT D. B., KEHR M. G. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1967, *74*, 319.

38. LITTLE B. — Intrauterine infections in obstetrics. În vol.: „Advances in Obstetrics and Gynecology", vol. I, Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1967, p. 138.

39. LILLEHEI R. C., DIETZMAN R. H., MOVSAS S., BLOCH J.H. — Treatment of septic shock. *Modern Treatm.*, 1967, *4*, 321.

40. MACGILLIVRAY I., ROSE G. A., ROWE B. — *Clin. Sci.*, 1969, *37*, 395.

41. MCCLURE BROWNE J. C., DIXON G. — Browne's antenatal care, ed. a X-a, Ed. J. and A. Churchill, London, 1970, p. 166—179 şi 180—185.

42. MCLENNAN C. E. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1943, *45*, 568.

43. MENDELSON C. L. — Cardiac disease in pregnancy, Ed. F.A. Davis, Philadelphia, 1960.

44. MOLDOVAN T., ANGHEL STELA — Hipertensiunea arterială esenţială. Ed. Medicală, Bucureşti, 1976.

45. MORRIS J. A. — Bacteriemic shock in obstetrics. În vol.: „Advances in obstétrics and gynecology", vol. I, Williams and Willkins Co., Baltimore, 1967, p. 150.

46. MORTENSON J. D., ELLISWORTH A. S. — *J. Amer. med. Ass.*, 1965, *196*, 156.

47. PANDELE A., POPOVICI M. — *Obstet. şi Gynec.*, 1974, *22*, 4, 399.

48. PAVLOVA L. P. — *Akush. i Ginek.*, 1974, *50*, 1, 24.

49. PERSIANINOV L. S., DEMIDOV V. N. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 1, 9.

50. PERSIANINOV L. S., FEDER Z. M., DEMIDOV V. N. — *Akush. i Ginek.*, 1974, *50*, 11, 1.

51. POP D. POPA IOAN — Inima. Patologie şi tratament chirurgical, Ed. Medicală, Bucureşti, 1976.

52. RÄIHÄ C. E., JOHANSON C. P., LIND J., VARA P. — *Ann. Paediat. Fenn.*, 1957, *3*, 65.

53. RENAUD R., GANGAR R., BRETTES J.P., BOCK A. — Modifications générales de l'organisme maternel en cours de la grossesse. Encyclopedie méd.-chir. Obstétrique, 5008 A-10, 1975, p. 5—8.

54. ROBERTSON E. G. — *J. Reprod. Fertil.*, 1969, *9*, 27.

55. SCHNITKER M. A., BAYER C. A. — *Ann. intern. Med.*, 1944, *20*, 481.

56. SCHWARTZ R. — *Arch. Gynäk.*, 1964, *199*, 549.

57. SIEGEL J. H., GOLWYN R. M., FRIEDMAN H. P. — *Surgery*, 1971, *70*, 2, 232.

58. SIROVATKO F. A., FILIPENKO N.S.— *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 1, 25.

59. SÎRBU P., CRISTEA A., CONSTANTINESCU V., MARINESCU B., VÎRTEJ P., CONSTANTINESCU MONICA— *Obstet. şi Ginec.*, 1976, *24*, 2, 115.

60. SOPHIAN J. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1955, *66*, 37.

61. STRUKOV V. A., POLONSKAIA I. I., SOLOVI O. T. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 5, 14.

62. ŞUTEU I., BĂNDILĂ T., CAFRIŢĂ A., BUCUR AL., CÂNDEA V. — Tipurile de şoc. În vol.: „Şocul", Ed. militară, Bucureşti, 1973.

63. TARAZI R. C., GIFFORD R. W. Systemic arterial pressure in pathologic physiology (sub red. W. Sodeman) ed. a V-a, Saunders W. B. Comp., Philadelphia-London-Toronto, 1974, p. 177

64. TENNEY B., PARKER F. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1940, *39*, 1 000.

65. TEODORESCU-EXARCU I. — Agresologia chirurgicală generală, Ed. Medicală, Bucureşti, 1969.

66. TEODORESCU-EXARCU I. (sub red.)— Patologie biochimică, Ed. Medicală, Bucureşti, 1974.

67. URLAND K., HANSEN J. M. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1969, *103*, 1.

68. VIKLIAEVA E. M. — *Acush. i Ginek.*, 1974, *50*, 1, 12.

69. VINŢI D., MANASIA M., CRISNIC I., CUCUIANU N. — *Obstet. şi Ginec.*, 1976, *24*, 3, 251.

70. VORYS N., ULLERY J. C., HANUSEK G.E. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1961, *82*, 1 312.

71. WALTERS W. A., MacGREGOR W. G., HILLS M. — *Clin. Sci.*, 1966, *30*, 1.

72. WEIL M. H., SCHUBIN H. — Diagnosis and tratment of shock Williams, and Wilkins Co., Baltimore, 1967.

73. WERNZE H., SEKI A. — *Klin. Wschr.*, 1972, *50*, 8, 434.

74. WHITE P. — *J. clin. North Amer.*, 1947, *31*, 395.

Volumul şi compoziţia sîngelui

Volumul sanguin

Determinările cele mai corecte ale volumului sanguin se obţin prin măsurarea concomitentă, atît a volumului plasmatic, cît şi a celui eritrocitar, în timp ce determinarea separată a unuia dintre aceste volume şi calcularea, pe baza acestei valori şi a hematocritului, a volumului sanguin total poate furniza rezultate eronate. Cele mai multe determinări ale volemiei în cursul sarcinii, din păcate, au utilizat cea din urmă metodă, au fost efectuate pe loturi mici, transversale şi nu au ţinut seama de o serie de factori care pot exercita importante influenţe asupra rezultatelor obţinute, cum ar fi starea pacientei în momentul determinării (oboseală, emoţie, disconfort etc.), poziţia (decubit dorsal sau lateral), greutatea, înălţimea, vîrsta gravidei, paritatea, condiţiile de mediu (temperatura) etc. De aceea, cu toate că în literatură se găseşte un mare număr de lucrări asupra modificărilor volemiei în cursul sarcinii, rezultatele diverşilor autori sînt foarte greu comparabile.

Volumul sanguin total creşte progresiv în cursul sarcinii, începînd probabil din jurul săptămînii a zecea de gestaţie şi pînă în săptămînile a 30-a — a 34-a, după care se menţine nemodificat pînă la naştere. Scăderea volemiei cu 200—300 ml, semnalată de unii autori în ultimele săptămîni ale sarcinii, este probabil un artefact, datorat compresiunii venei cave inferioare de către uterul gravid în decubit dorsal, poziţie obişnuită pentru diverse investigaţii (61). Gradul hipervolemiei gravidităţii diferă de la o gravidă la alta, de obicei volemia la sfîrşitul sarcinii depăşind cu aproximativ 50% valorile de la negravide (57), uneori ajungînd chiar pînă la dublul acestora.

Fătul nu este necesar pentru instalarea hipervolemiei de sarcină, această modificare fiind prezentă și în cursul evoluției molei hidatiforme (58). Volumul sanguin revine obișnuit la valorile pregravidice în două-opt săptămîni după naștere.

Hipervolemia graviditătii este rezultatul creșterii, atît a volumului plasmatic, cît și a celui eritrocitar, aceste creșteri fiind însă neconcordante cantitativ sau temporal, deoarece sînt determinate de mecanisme diferite.

Volumul plasmatic crește lent în primele zece săptămîni (cercetările lui Donovan și colab. (15) au demonstrat creșteri încă din săptămîna a șasea de sarcină), apoi creșterile sînt mai intense pînă în săptămînile 32—36, cînd se ating valorile maxime, care se mențin în platou pînă la naștere (Fig. 39). Deși rezultatele diverșilor autori diferă mult, se poate admite că volumul plasmatic de la valori de 2 500—2 700 ml la femeia negravidă crește pînă la sfîrșitul sarcinii cu 1 100—1 500 ml (30—40%). După delivrență, volumul plasmatic scade cu 500—600 ml, apoi crește ușor la două-trei zile *post partum*, datorită probabil lichidului extracelular și revine lent la nivelurile pregravidice în șase-opt săptămîni. Nu s-a putut stabili nici o corelație între volumul plasmatic și creșterea ponderală a gravidei și nici cu volumul plasmatic preexistent sarcinii (29). Creșterile volumului plasmatic în cursul graviditătii sînt proporționale cu greutatea fătului, fiind mult mai importante în sarcinile multiple și la multipare (30), în schimb în disgravidii creșterile volumului plasmatic sînt mai mici, iar la femeile cu avorturi repetate sau cu mortinatalitate sînt minime sau chiar absente.

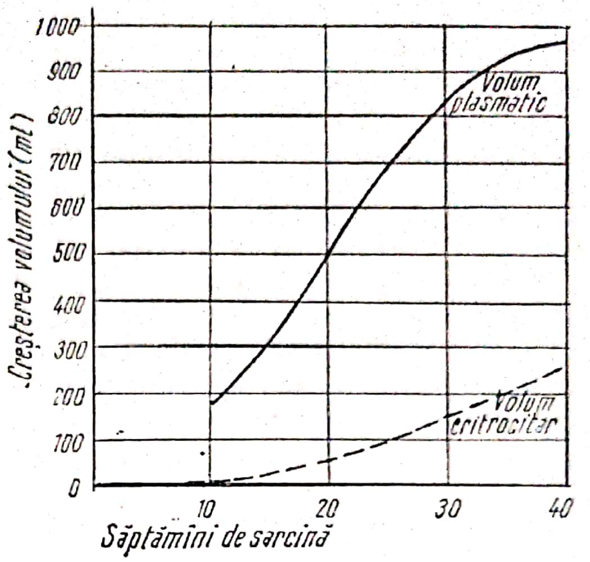


Fig. 39 — Modificările volumelor plasmatic și eritrocitar în cursul sarcinii normale (reprodusă după F.E. Hytten și D.B. Paintin).

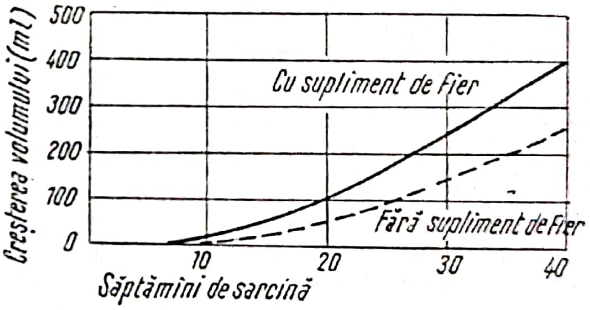


Fig. 40 — Creșterea medie a volumului globular total în cursul sarcinii normale, cu și fără supliment de fier (reprodusă după F.E. Hytten și Isabella Leitch).

Volumul globular crește de asemenea în cursul sarcinii, însă mai puțin comparativ cu cel plasmatic și cu un profil ușor diferit. Creșterea volumului eritrocitar debutează între săptămînile a 10-a — a 20-a de gestație și continuă apoi progresiv pînă la naștere. (Fig. 39). Gradul expansiunii volumului eritrocitar este condiționat în special de aportul de fier (Fig. 40), la gravidele fără un supliment de fier volumul eritrocitar crescînd de la 1 400 la 1 650 ml, deci cu 250 ml (18%) față de negravide, în timp ce la acelea care au primit fier creșterile au fost de 400—450 ml (30%). Apare probabil că și creșterile volumului eritrocitar sînt condiționate de greutatea fetală, deoarece la gravide cu gemeni în săptămînile a 37-a — a 40-a de gestație s-a găsit un volum eritrocitar crescut cu 684 ml față de negravide, la cele cu tripleți, în săptămîna a 35-a, volumul eritrocitar era crescut cu 902 ml (66), iar la o gravidă cu cvadrupleți s-au găsit, în săptămîna a 34-a, creșteri de 1 005 ml (22).

Redăm după Hytten și Paintin (31) un tabel din care reies principalele variații ale volumelor plasmatic, eritrocitar, sanguin total și ale hematocritului în cursul sarcinii.

TABELUL IX

	Negravide	Săptămîni de sarcină			
		20	30	34	40
Volumul plasmatic (ml)	2 600	3 150	3 750	3 830	3 600
Volumul eritrocitar (ml)	1 400	1 450	1 550	1 600	1 650
Volumul sanguin total (ml)	4 000	4 600	5 200	5 430	5 250
Hematocritul venos (%)	39,8	35,8	34,0	33,5	35,8

Hipervolemia sarcinii se instalează ca urmare a necesităților crescute de irigație a uterului, fătului și anexelor sale și obișnuit este bine tolerată de cordul matern normal. În cazul unor leziuni cardiace bine compensate anterior, cu ocazia gravidității se poate ajunge însă la decompensări cardiace (a se vedea „Fiziopatologia hemodinamicii").

Mecanismele care controlează expansiunile volumului plasmatic și ale celui eritrocitar sînt diferite, hipervolemia sarcinii fiind rezultatul stimulării, atît a producerii de plasmă, cît și al eritropoiezei. Pe baza datelor de fiziologie se poate presupune că volumul plasmatic este crescut datorită retenției hidro-saline, consecutivă descărcărilor de aldosteron și probabil și de ADH determinate de tendința de stază în venele jumătății inferioare a corpului în ortostatism, dar și în decubit dorsal, cît și de creșterea sintezei proteinelor plasmatice, proces prezent la gravide, dar mascat parțial de retenția hidrică. Volumul eritrocitar crește în sarcină, ca rezultat al stimulării eritropoiezei și nu prin prelungirea duratei vieții eritrocitelor (58), fapt demonstrat de încorporarea mai rapidă a fierului, de hiperplazia eritroblastică medulară și de creșterea proporției elementelor tinere în sîngele circulant. Stimularea eritropoiezei în graviditate este consecința descărcărilor crescute de eritropoetină, a cărei activitate este stimulată de hormonul lactogenic placentar (H.P.L.) (32) și de prolactină. Progesteronul protejează efectul eritropoietic al H.P.L., anihilînd influența inhibitoare a estrogenilor.

Elementele figurate

Eritrocitele

Creșterea mai rapidă și mai intensă a volumului plasmatic, comparativ cu aceea a volumului eritrocitelor, face ca în cursul sarcinii, mai ales în ultimele două trimestre, numărul ușor crescut de eritrocite să fie suspendat într-un volum plasmatic mai mare și, de aceea, pe unitatea de volum vor fi scăzute ușor, atît numărul de eritrocite, cît și concentrația hemoglobinei. Astfel, numărul eritrocitelor pe mm^3 scade progresiv, atingînd în săptămîna a 30-a de sarcină valoarea medie de 3,7 milioane (normal 4,5 milioane/mm³) (42). Scăderea numărului de eritrocite începe precoce în cursul sarcinii, atinge un minimum în a 90-a zi postovulator, apoi numărul eritrocitelor creşte uşor spre mijlocul sarcinii, după care se menţine nemodificat pînă la termen (29). Concentraţia hemoglobinei, de la valorile medii la negravide de 137—140 g/l, scade încă din a 45-a zi postovulator, ajungînd în săptămînile a 30-a — a 32-a la niveluri minime de 110—120 g/l, scăderile fiind mai reduse la gravidele care au primit fier, apoi creşte uşor spre finele sarcinii. Hematocritul suferă variaţii asemănătoare cu cele ale hemoglobinei, de la 40, valoarea medie la negravide ajungînd în ultimele zece săptămîni de sarcină la 33—34%. Variaţiile hematocritului, la rîndul lor, modifică viscozitatea sanguină, care de la valoarea medie de 4,61 la negravide, scade la începutul sarcinii la 4,1 şi în săptămînile a 22-a — a 28-a ajunge la 3,84. Diminuarea viscozităţii sanguine uşurează travaliul cardiac, contribuind la menţinerea în limite normale a tensiunii arteriale, cînd debitul cardiac creşte (61).

Studiul unor constante morfo-funcţionale eritrocitare nu a arătat modificări importante în timpul sarcinii. Astfel, concentraţia medie globulară de Hb (normal 320—330 g/l masă eritrocitară) nu se modifică (30), deşi unii autori au găsit mici diminuări de 5—10 g/l masă eritrocitară, datorate probabil uşoarei creşteri a volumului eritrocitar, în condiţiile în care încărcarea eritrocitului cu Hb nu s-a schimbat (73). Volumul eritrocitar mediu (normal 80—97 μ^3) a fost găsit nemodificat de cei mai mulţi autori, unii notînd însă o uşoară scădere a diametrului eritrocitar, probabil datorită tendinţei eritrocitelor de a deveni mai sferice (48). În sensul creşterii sfericităţii eritrocitelor circulante pledează şi diminuarea rezistenţei globulare, consecinţă probabil a scăderii presiunii coloidosmotice a plasmei, care face ca eritrocitele să se hidrateze (63). Creşterea rezistenţei eritrocitare din ultimele săptămîni de sarcină, cu toate că presiunea coloidosmotică rămîne încă diminuată, se datoreşte probabil descărcării în circulaţie a unui mare număr de eritrocite tinere, mai rezistente la variaţiile osmotice (58).

„Anemia fiziologică a gravidelor“

Scăderea numărului eritrocitelor şi a concentraţiei Hb pe unitatea de volum au fost interpretate de mulţi autori ca dovadă a unei anemii „fiziologice“ de sarcină. Într-adevăr sarcina necesită cantităţi suplimentare de fier. Determinările efectuate au demonstrat că în organismul femeii negravide există o cantitate de fier de 2,0—2,5 g, din care aproximativ 1,5 g se află încorporat în Hb circulantă (1 g Hb conţine 3,4 mg fier), 0,5 g este depozitat ca rezervă şi cîteva sute de miligrame se află în mioglobulină, în enzime şi în plasmă. În timpul gravidităţii, creşterea volumului eritrocitelor cu aproximativ 450 ml necesită un surplus de 500 mg fier, edificarea organismului fetal încă 300—350 mg (77, 26), iar în placentă se află depozitată o cantitate de aproximativ 75 mg. Surplusul de 900—950 mg fier necesar organismului gravidei depăşeşte cu mult rezervele organismului, la 50% din gravide stocul de fier din sistemul reticulo-histiocitar medular fiind nul la finele primei jumătăţi a sarcinii. Fiind vorba de necesităţi atît de mari de fier, mai ales în ultimul trimestru al sarcinii, s-a presupus că alimentaţia nu le poate furniza, deşi capacitatea de resorbţie a mucoasei intestinale creşte de două-trei ori şi, ca urmare, se ajunge la o carenţă de fier, cu anemie ferriprivă consecutivă (68). În sprijinul acestei concepţii au fost aduse o serie de argumente. De pildă s-a arătat că la femeile Bantu, cu o alimentaţie bogată în fier, concentraţia Hb nu scade în cursul sarcinii (23). S-a mai constatat că în timpul gravidității crește concentrația medie eritrocitară a protoporfirinei libere de la o medie de 25 μg/100 ml eritrocite la 35 μg/100 ml, fapt interpretat ca dovadă a unei tulburări a legării protoporfirinei de fier (41, 73, 6). Aceeași modificare este prezentă și în alte stări patologice, precum și în anemiile feriprive, în care creșterile sînt însă mult mai intense (50—300 μg/100 ml) (81). Scăderea sideremiei serice cu aproximativ 35% față de media de la negravide și creșterea capacității serului de a lega fierul sînt prezente atît în sarcină cît și în anemiile feriprive și sînt corectate prin administrare de fier. Dar și în alte condiții fiziologice sideremia prezintă variații importante încă insuficient explicate, ca de exemplu în cursul ciclului menstrual, cînd nivelul fierului seric poate atinge valori la fel de scăzute ca în sarcină (21, 83). În plus, în cursul sarcinii nu se poate stabili o corelație între concentrațiile fierului seric și acelea ale hemoglobinei (25). Concentrația serică a transferinei — principalul vector al fierului — este crescută în sarcină, dar nu mai există o relație de proporționalitate inversă între capacitatea de fixare a fierului și rezervele de fier ale organismului; astfel, la femeile Bantu, la care, așa cum s-a menționat, nu se produc în timpul sarcinii scăderi ale Hb sau ale fierului seric, capacitatea serului de a fixa fier este de asemenea crescută. Ca urmare, diminuarea capacității de a lega fier în timpul sarcinii trebuie considerată mai degrabă ca o modificare adaptativă, care permite activarea absorbției intestinale a fierului și eliberarea mai ușoară a fierului la nivel placentar. În sarcină s-a mai demonstrat creșterea pînă la dublu a concentrației serice a cuprului, modificare prezentă și în anemiile feriprive, dar și consecutiv administrării de contraceptive estrogenice. În sfîrșit, argumentul cel mai puternic pentru o anemie „fiziologică" a sarcinii prin carență de fier și anume diminuarea scăderii concentrației Hb prin administrarea de fier (50, 56) își pierde valoarea în urma constatării că acest efect este prezent doar după administrarea unor cantități foarte mari de fier, cantități care stimulează și eritropoieza normală (20, 51). Din toate aceste date reiese că diminuările numărului de eritrocite și ale concentrației hemoglobinei nu sînt indicii unei adevărate anemii prin lipsă de fier, ci ai hemodiluției și, ca urmare, prevenirea sau combaterea lor prin administrări terapeutice de fier nu este necesară. Cu toate acestea, deoarece în cursul sarcinii stimularea eritropoietinei tinde să epuizeze rezervele de fier ale gravidei, mulți clinicieni recomandă, în special în a doua jumătate a sarcinii, cînd se utilizează zilnic 6—7 mg fier — cantități care ar depăși capacitatea de aport și resorbție — să se administreze fier pentru prevenirea instalării unei anemii feriprive (47).

Anemiile din cursul sarcinii

Cu toate că este destul de dificilă definirea anemiilor din cursul sarcinii, din cauza diferențelor concentrației Hb la bărbat și femeie, la gravide și negravide, la gravidele care au primit fier și cele care nu au primit, se admite obișnuit că scăderile concentrației Hb sub 10 g/100 ml și ale hematocritului sub 30% definesc, la gravidă, prezența unei anemii. Pe baza acestor criterii, statisticile mari demonstrează că aproximativ 10% din gravide sînt purtătoare ale unor anemii dobîndite în cursul evoluției sarcinii sau preexistente ei. Diagnosticul și terapia anemiilor din cursul sarcinii reprezintă o problemă deosebit de importantă, deoarece gravidele cu o concentrație de Hb sub 60% au o mortalitate perinatală dublă față de cele cu o concentrație normală de Hb, fac mai uşor complicaţii puerperale (infecţii, tromboze venoase profunde etc.) şi alăptează defectuos (47).

Anemiile dobîndite se instalează ca urmare a unei anomalii a eritropoiezei apărută în cursul sarcinii şi adesea, dar neobligatoriu, datorată acesteia. Cele mai frecvente anemii prezente la gravide sînt cele feriprive şi cele posthemoragice, dar mai pot fi întîlnite şi alte tipuri etiopatogenice de anemii.

Anemiile feriprive reprezintă 75—90% din totalul anemiilor din cursul sarcinii şi se datoresc deficitului de fier, instalat ca urmare a unui decalaj între necesităţile crescute de fier şi aportul şi rezervele de fier diminuate. De obicei, anemiile feriprive se instalează în ultimul trimestru al sarcinii, cînd necesităţile de fier ale fătului şi placentei sînt mai mari, fătul extrăgînd din sîngele placentar cantităţile de fier necesare, indiferent de starea metabolismului fierului la mamă.

Cu excepţia gravidelor care aveau rezerve de fier diminuate ca urmare a unor menoragii sau a altor surse de hemoragii anterioare sarcinii, anemiile feriprive din cursul sarcinii sînt moderate şi nu se însoţesc de modificări morfologice eritrocitare (microcitoză, hipocromie). Modificările sanguine principale constau în scăderea Hb sub 10 g/100 ml, scăderea fierului seric şi creşterea capacităţii serice de a lega fier, iar mielograma arată o hiperplazie normoblastică moderată şi scăderea cantităţilor de hemosiderină din eritroblaşti, modificări prezente dealtfel într-un grad mai redus şi în sarcina normală. În formele grave se produc şi modificări tipice morfologice eritrocitare (microcitoză, hipocromie, poikilocitoză, eritrocite în inel etc.). Terapia cu fier, administrat oral sau parenteral, este urmată de un răspuns, cu atît mai intens cu cît anemia a fost mai gravă, caracterizat prin criză reticulocitară şi apariţia în sîngele periferic a unor eritrocite uşor microcitare, policromatofile sau bazofile. Creşterea concentraţiei Hb se face mai lent şi este parţial mascată de volumul plasmatic mult crescut.

Anemiile posthemoragice, mai ales cele consecutive hemoragiilor acute, sînt frecvente la gravide, fiind determinate în primul trimestru de hemoragii prin avort, ruptura unei sarcini ectopice sau mola hidatiformă, iar în ultimul trimestru de decolarea prematură a placentei şi de *placenta praevia* (a se vedea „Şocul hemoragic"). Nu rareori anemiile posthemoragice pot să se instaleze ca urmare a unor pierderi sanguine repetate prin ruptura unor hemoroizi, prin ulcere digestive etc., afecţiuni preexistente sarcinii, dar agravate de aceasta.

Anemiile infecţioase însoţesc diverse infecţii subacute sau cronice, sînt de tip normocitar sau uşor microcitar şi de obicei au intensitate moderată, deşi uneori pot fi severe. Concentraţia fierului seric este diminuată, capacitatea serului de a lega fierul nu este mult scăzută faţă de valorile de la negravide, iar mielograma arată o hiperplazie a seriei leucocitare. Anemiile infecţioase se datoresc, cel puţin parţial, alterării metabolismului fierului de către celulele sistemului reticulo-histiocitar, care reţin fierul eliberat prin hemoliză, în loc să-l descarce în plasmă, pentru a fi reutilizat pentru eritropoieză. De asemenea, cel puţin în anumite infecţii, intervin şi scăderea duratei vieţii eritrocitelor, precum şi inhibiţia medulară (80). Anemiile infecţioase sînt obişnuit refractare la terapia marţială, deoarece fierul exogen administrat este tezaurizat în celulele SRH, la fel ca şi fierul endogen.

Anemiile megaloblastice sînt întîlnite rar în cursul gravidităţii, în special la gravidele cu o alimentaţie lipsită de vegetale verzi şi cu un conţinut proteic scăzut. Dacă se exclud anemiile biermeriene şi cele parabiermeriene, care sînt extrem de rare, celelalte anemii megaloblastice din cursul sarcinii sînt consecinţa carenţei de acid folic, deoarece în cursul sarcinii şi, în special în ultimul trimestru, creşte de aproximativ zece ori necesarul de acid folic, concomitent cu creşterea de trei-patru ori a eliminărilor urinare (75). Greţurile, vomele şi anorexia diminuează suplimentar aportul alimentar de acid folic, agravînd situaţia. Carenţa de acid folic — transportor de grupări hidroximetil şi formil implicate în sinteza purinelor şi timinelor şi deci a ADN — provoacă grave alterări ale hematopoiezei, care, în funcţie de gradul carenţei, se manifestă în sîngele periferic prin hipersegmentaţia neutrofilelor, macroovalocitoză şi anemie, iar în mielogramă prin eritropoieză megaloblastică. Pe măsură ce deficitul de acid folic se agravează, anemiei i se adaugă leucopenia şi trombopenia. Nu rareori anemiile megaloblastice prin carenţă de acid folic se însoţesc şi de hipovolemii corectabile specific, ca dealtfel şi tulburările hematopoiezei, prin administrare de acid folic. Frecvent, gravidele cu anemii megaloblastice sînt şi în carenţă de fier, deoarece alimentele care conţin acid folic sînt în acelaşi timp bogate în fier. Recent s-a acordat o atenţie deosebită carenţelor de acid folic, deoarece, în afară de efectele asupra hematopoiezei materne şi a favorizării unei serii de complicaţii puerperale (infecţii urinare, gestoze, hemoragii *post partum* etc.), deficitul acestei vitamine ar exercita şi grave influenţe asupra oului, reprezentînd una dintre cauzele importante ale avortului şi decolării placentare, mortinatalităţii, malformaţiilor fetale, prematurităţii şi subponderalităţii la naştere (28).

Anemiile hemolitice dobîndite, rar întîlnite în cursul sarcinii, sînt caracterizate prin scurtarea duratei de viaţă a eritrocitelor, din cauza intervenţiei unor mecanisme imune. Aceste anemii, preexistente sarcinii, se agravează în perioada de gestaţie şi, de aceea, cu toate că terapia corticoidă se dovedeşte la fel de eficientă, se recomandă a se evita sarcinile repetate la femeile cu anemii hemolitice imune. Unele dintre aceste anemii sînt datorate prezenţei autoanticorpilor din clasa IgG (autoanticorpii la cald) sau din clasa IgM (autoanticorpii la rece), care reacţionează cu antigenele prezente pe suprafaţa eritrocitelor proprii şi dau un test antiglobulinic direct (Coombs) pozitiv. Alte anemii hemolitice dobîndite se datoresc unor medicamente sau substanţe chimice, care, fixîndu-se ca haptene pe membrana eritrocitară (penicilina), sau formînd complexe imune cu anticorpii antimedicamentoşi care se fixează pe suprafaţa eritrocitară, după activarea complementului, provoacă hemoliză (chinină, chinidină, stibofen etc.).

În afara anemiilor hemolitice dobîndite imune, în cursul sarcinii mai pot surveni şi anemii hemolitice secundare unor infecţii virale sau bacteriene. Dintre acestea din urmă, cea mai gravă este aceea datorată exotoxinei de *Clostridium perfringens*, prezentă în infecţiile uterine cu anaerobi, provocate de avorturile criminale.

Anemiile aplastice, extrem de rare în cursul graviditǎţii, se însoţesc de leucopenie, trombopenie şi măduvă osoasă foarte hipocelulară. Prognosticul acestor anemii este foarte grav, din cauză că sînt refractare la tratamentele obişnuite, dar şi pentru că sînt grevate de riscul hemoragiilor prin trombopenie şi al infecţiilor. Întreruperea sarcinii în cazul anemiilor aplastice preexistente sarcinii nu este urmată de ameliorări semnificative(65), în timp ce în cazul anemiilor aplastice instalate în timpul sarcinii ea produce uneori remisiuni (12).

Anemiile ereditare sînt mult mai rare, comparativ cu cele dobîndite, şi sînt mult mai grave, cel puţin unele dintre ele, prin complicaţiile pe care le determină la mamă şi la făt.

Drepanocitoza (anemia falciformă, hemoglobinoza S) este o hemoglobinopatie calitativă caracterizată prin prezenţa în eritrocitate a unei hemoglobine anormale (HbS), care diferă de cea normală prin înlocuirea unui singur aminoacid în secvenţa lanţurilor β. În forma homozigotă (ambele gene structurale care controlează formarea lanţurilor β anormale), eritrocitele conţin peste 90% HbS, iar restul HbF, deci nu se sintetizează HbA, iar în forma heterozigotă (o singură genă anormală) procentul HbS din eritrocite variază între 20 şi 40%, restul fiind constituit de HbA. Hemoglobina anormală (S) are proprietatea de a favoriza formarea, la tensiuni scăzute de O_2, a unor lanţuri moleculare lungi, care fac ca moleculele să se constituie în agregate (siclizare). Aceste modificări structurale sînt cauza formării unor eritrocite „în seceră“ (drepanocite), mai rigide, mai fragile şi cu mare tendinţă de a bloca circulaţia în vasele mici, prin trombozare. Scăderea duratei vieţii eritrocitelor prin intensificarea hemolizei este compensată, pînă în anumite limite, prin stimularea eritropoiezei, dar cînd se instalează un decalaj mare între hemoliză şi eritropoieză apare anemia. În forma homozigotă, în afara anemiei, pacientele prezintă insuficienţă cardiacă, colelitiază, osteoporoză, hemosideroză şi crize dureroase prin trombozarea vaselor mici din diverse organe (infarcte mezenterice, intestinale, splenice, renale, osoase, nervoase etc.), în timp ce în forma heterozigotă manifestările clinice şi „siclizarea“ apar numai cînd pacienta este supusă la tensiuni foarte scăzute de O_2 (7).

Drepanocitoza se întîlneşte rareori în cursul sarcinii, din cauză că femeile purtătoare ale acestei eredopatii, mai ales cele cu formă heterozigotă, au o viaţă scurtă şi o fertilitate redusă. Dacă survine o sarcină drepanocitoza se agravează, deoarece, aşa cum s-a menţionat înainte, sarcina stimulează consumul unor factori necesari sintezei de Hb (fier, acid folic, B_{12} etc.) şi ca atare eritropoieza va fi alterată, concomitent intensificîndu-se şi tendinţa la obstrucţii vasculare şi frecvenţa infecţiilor (mai ales a pneumopatiilor), dar şi a gestozelor. Agravarea siclemiei face ca riscul matern în timpul sarcinii să crească foarte mult, concomitent existînd şi un risc fetal foarte ridicat, deoarece statisticile arată că 1/2—1/3 din sarcini, la paciente cu siclemie, se termină prin avort, naştere de feţi morţi sau moarte neonatală (10, 62, 57). Pacientele cu siclemie au un risc crescut şi cu ocazia travaliului, cînd tendinţa de scădere a PO_2 favorizează „siclizarea“ eritrocitară şi poate declanşa o insuficienţă cardiacă cu debit crescut. De aceea, cei mai mulţi autori recomandă pacientelor cu drepanocitoză contracepţia sau chiar sterilizarea.

Sindroamele talasemice (anemia mediteraneană, tara şi anemia Cooley) reprezintă un grup de eredopatii caracterizat prin blocarea parţială sau totală a sintezei unuia dintre lanţurile polipeptidice ale globinei, cu scăderea consecutivă a producerii de Hb normală. Deci, sindroamele talasemice sînt hemoglobinopatii cantitative, deoarece în aceste eredopatii nu se sintetizează hemoglobine anormale, iar prezenţa uneori a hemoglobinelor A_2 şi F este anormală pentru vîrsta adultă, dar aceste hemoglobine sînt structural normale. Forma homozigotă a sindroamelor talasemice realizează o anemie gravă (talasemia majoră sau anemia Cooley), puţin importantă pentru practica obstetricală, deoarece aceste paciente obişnuit nu supravieţuiesc suficient ca să devină gravide. În schimb, forma heterozigotă, frecvent întîlnită la adult, are manifestări uşoare, uneori fiind descoperită întîmplător, cu ocazia unor examene hematologice de rutină (talasemia minoră sau tara talasemică). Între aceste două forme clinice extreme s-au descris numeroase forme intermediare.

Anomalia poate afecta sinteza oricăruia dintre cele patru lanţuri polipeptidice ale moleculei de hemoglobină, efectele fiind diferite în funcţie de lanţul deficitar, deficitele lanţurilor α şi β realizînd talasemii majore, iar deficitul lanţurilor δ şi γ-talasemii minore. Cea mai frecventă din aceste forme este β-talasemia, în care defectul sintezei lanţurilor β are ca urmare diminuarea sintezei de HbA, iar sinteza crescută de lanţuri δ şi γ determină creşterea HbA_2 şi, respectiv, HbF. Deficitul sintezei lanţurilor β provoacă o instabilitate a lanţurilor α, care se fixează pe membranele eritrocitare şi le alterează, favorizînd astfel hemoliza. Manifestările clinice şi hematologice ale β-talasemiei sînt variate, de la forme asimptomatice, pînă la forme moderate de anemie hemolitică, cu microcitoză, anizocitoză, hipocromie, poikilocitoză, celule „în ţintă" sau cu punctaţii bazofile, reticulocitoză, leucocitoză neutrofilă şi trombocitoză. Concentraţia serică a fierului este normală sau uşor crescută, saturaţia serului cu fier este normală. Gravidele cu talasemie minoră prezintă în cursul sarcinii creşteri semnificative ale eritropoiezei, dar concentraţia hemoglobinei este obişnuit mai scăzută decît la gravidele normale. Riscul pentru gravidele cu talasemie minoră este crescut dacă în cursul sarcinii survin afecţiuni care deprimă eritropoieza sau intensifică hemoliza, în special infecţii (17).

Anemiile hemolitice enzimopenice sînt eredopatii extrem de rare, caracterizate prin deficitul congenital al unor enzime care intervin în metabolismul eritrocitar al glucozei. S-au descris 15 deficienţe ale enzimelor eritrocitare care intervin în glicoliză (şuntul hexozomonofosfat şi calea Embden-Meyerhof), manifestate prin episoade hemolitice acute sau cronice, spontane sau determinate de medicamente, plante sau infecţii (7).

Deficienţa glucoză-6-fosfatdehidrogenazei, cea mai cunoscută dintre enzimopatiile eritrocitare, este legată de sex, fiind uneori prezentă la femeile heterozigote. S-au descris multiple variante clinice, unele asimptomatice, altele manifestate printr-o anemie hemolitică nesferocitară de intensitate moderată sau gravă. La aceste paciente hemoliza are uneori loc spontan, alteori este provocată de o serie de medicamente, dintre care unele se administrează obişnuit şi la gravide (sulfanilamidă, sulfapiridină, cloramfenicol, chinină, chinidină, clorochină, nitrofuran, fenacetină, aspirină etc.); de asemenea, episoadele hemolitice pot fi declanşate de infecţii (pneumonie, hepatită etc.), de acidoză şi de ingerarea boabelor de fava (7).

Deficienţa de piruvatkinază, ca frecvenţă cea de a doua anemie hemolitică ereditară nesferocitară, este extrem de rară şi prezintă variate forme clinice.

S-au descris încă numeroase anemii ereditare, extrem de rare, care, în cazul cînd sînt prezente la gravide, necesită o colaborare strînsă între obstetrician şi hematolog în tot timpul evoluţiei sarcinii.

Policitemiile din cursul sarcinii

Policitemiile din cursul sarcinii sînt afecţiuni preexistente sarcinii, obişnuit determinate de hipoxia care însoţeşte diverse afecţiuni cardiace sau pulmonare. La pacientele cu policitemie foarte accentuată, o eventuală sarcină are puține șanse să fie dusă la termen. Dealtfel, sarcina survine foarte rar la paciente cu *policitemia vera* iar prognosticul fetal este obișnuit foarte grav. S-au descris însă sarcini la paciente cu un hematocrit de 63, la care în timpul trimestrului al doilea hematocritul a ajuns la 35, iar la termen la 44 (67).

Leucocitele

Numărul leucocitelor circulante în cursul sarcinii normale prezintă variații foarte mari (18), oscilînd între 5 000 și 12 000/mm³. Cei mai mulți autori admit că sarcina se însoțește de leucocitoză, studii îngrijite (49) arătînd de exemplu că numărul leucocitelor/mm³ crește de la o medie de 7 200 de elemente la negravide, la 9 400 în primul trimestru, la 10 700 în al doilea și la 10 350 în al treilea trimestru. Formula leucocitară a demonstrat că leucocitoza gravidității se datorează creșterii numărului granulocitelor neutrofile, care, de la o medie de 4 500 la negravide, ajung în ultimul trimestru al sarcinii la 7 700/mm³ și sînt constituite din forme mature, deși uneori pe frotiuri se mai găsesc și mielocite. Limfocitele cresc și ele în cursul sarcinii, de la 2 000 la 2 300 elemente/mm³; creștere nesemnificativă statistic, eozinofilele și monocitele nu se modifică, iar bazofilele se pare să scad ușor (17). În timpul travaliului se produce o leucocitoză intensă, care uneori depășește valoarea de 25 000 elemente/mm³.

Variațiile numerice fiziologice ale leucocitelor circulante în cursul sarcinii sînt consecința creșterii secreției unora din hormonii care influențează atît leucopoieza, cît și leucodiabaza. Probabil că un rol important îl dețin în special estrogenii, deoarece la femeile care primesc FSH s-a demonstrat o leucocitoză intensă, cu neutrofilie, corelată cu eliminările urinare de estrogeni, dar nu și cu nivelurile sanguine de progesteron sau de cortizol (9). Leucocitoza intensă din cursul travaliului este datorată atît hemoconcentrării, cît mai ales mobilizării leucocitelor din diverse organe (80).

Cu toate că răspunsul leucocitar la infecții nu este modificat în cursul sarcinii, se admite obișnuit că leucocitoza din graviditate reprezintă un mecanism de apărare, concepție susținută și de creșterea activității fagocitare a leucocitelor (49).

Corelațiile dintre sarcină și leucemii de asemenea nu sînt bine precizate, deoarece unii autori susțin că sarcina nu influențează evoluția leucemiilor, în timp ce alții consideră că sarcina și mai ales puerperalitatea agravează leucemiile. De asemenea, se pare că leucemiile determină nașteri premature și o mare mortalitate perinatală (17).

Compoziția chimică plasmatică

Sarcina produce importante modificări în compoziția plasmei, cu consecințe asupra concentrației unora dintre constituenții chimici. Aceste modificări se datoresc retenției de apă, unor schimbări survenite în metabolismul organismului matern și transferului placentar.

Creșterea volumului plasmatic în timpul sarcinii nu se realizează cu menținerea raportului dintre apă și diversele substanțe chimice prezente în plasmă, în suspensie sau în soluție. Cercetări minuțioase au precizat că în timpul sarcinii se produce o ușoară retenție de apă, care are ca rezultat creșterea apei plasmatice, de la media de 91,5% la începutul sarcinii, la peste 92%, nivelul maxim fiind între mijlocul și sfîrșitul sarcinii, iar înainte de naștere se produce o scădere rapidă a apei plasmatice, care ajunge obișnuit la valori sub 91% (55). Diluția plasmei din timpul gravidității nu este consecința unei simple retenții hidrice, ci a unor modificări complexe care afectează proteinele, electroliţii şi alţi constituenţi plasmatici (29).

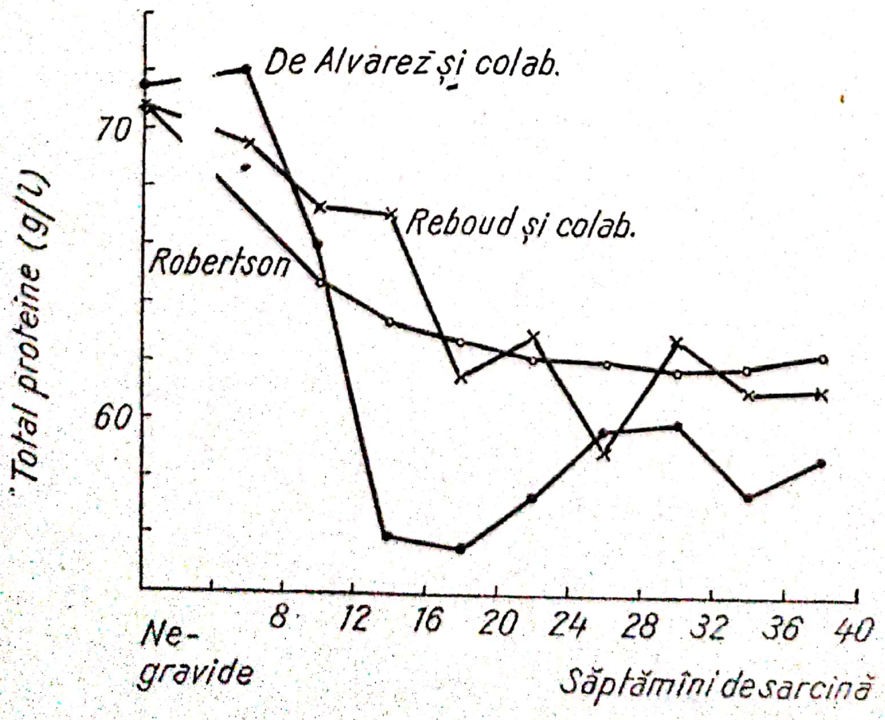
Proteinele

Graviditatea influenţează semnificativ atît cantitativ, cît şi calitativ spectrul proteinelor plasmatice, ca rezultat al modificărilor endocrino-metabolice materne, al activităţii placentare şi al schimburilor transplacentare bidirecţionale dintre mamă şi făt. Aceste modificări se repercutează atît asupra proteinemiei totale, cît şi asupra principalelor fracţiuni proteice plasmatice.

Proteinemia totală scade în cursul sarcinii, diminuarea începe încă din primul trimestru, atinge valorile minime, obişnuit inferioare cu 1 g/100 ml celor de la negravide, după unii autori (30) în luna a cincea, după alţii (33) în lunile a şaptea — a opta şi, apoi, se menţine în platou sau cu o uşoară tendinţă de creştere, pînă la naştere (Fig.41.) Proteinemia totală este suma algebrică a modificărilor cantitative, neconcordante în timp, ale diverselor fracţiuni proteice plasmatice. Aceste modificări au fost mult studiate în sarcină prin electroforeză şi mai recent prin imunoelectroforeză.

Cercetările electroforetice au evidenţiat în sarcină scăderi ale serumalbuminelor şi modificări variate ale globulinelor. Serumalbuminele scad mai intens în primul trimestru al sarcinii şi apoi mai lent pînă la naştere (Fig. 42) (29), scăderile fiind în medie de 1 g/100 ml şi explicînd, în cea mai mare parte, diminuările proteinemiei totale (29). Unii autori au găsit în ultima lună a sarcinii o uşoară creştere a serumalbuminelor, concordantă cu aceea a proteinemiei totale. În cercetări personale am constatat că în timpul sarcinii serumalbuminele cresc uşor, nesemnificativ statistic, pînă în luna a şaptea, după care scad progresiv pînă la naştere (30). Studii asupra sintezei şi catabolismului serumalbuminelor în timpul sarcinii nu au arătat modificări semnificative şi, de aceea, se admite că variaţiile lor cantitative sînt consecinţa modificărilor volumului plasmatic. La rîndul lor, variaţiile cantitative ale serumabluminelor modifică corespunzător presiunea coloidosmotică a serului (30), dar în mod curios nu influenţează hidremia, după cum a reieşit din cercetări efectuate la o gravidă cu analbuminemie (4). Concentraţia serică a α_1-globulinelor creşte progresiv în cursul sarcinii, la termen depăşind în medie cu 0,1 g/100 ml valorile de la negravide (44, 37, 76, 14, 72), iar cea a α_2-globulinelor pre-

Fig. 41 — Variaţiile proteinemiei totale (g/l) în cursul sarcinii normale (reprodusă după F. E. Hytten şi T. Lind).



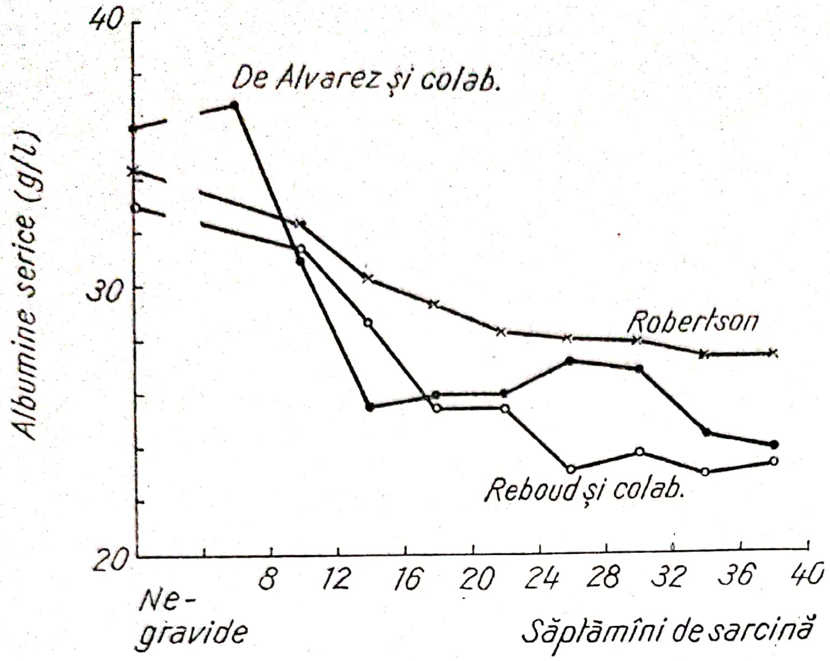


Fig. 42 — Variaţiile albuminemiei (g/l) în cursul sarcinii normale (reprodusă după F.E. Hytten şi T. Lind).

zintă obişnuit modificări asemănătoare. Nu rareori însă variaţiile fracţiunilor α-globulinice sînt neconcordante, de aceea s-a recomandat să fie apreciate împreună, în aceste condiţii obţinîndu-se întotdeauna o uşoară tendinţă de creştere. Concentraţia serică a β-globulinelor creşte progresiv în timpul sarcinii, de la valorile medii de 0,99/100 ml la negravide, pînă la 1,2 g/100 ml la termen (70), astfel dublîndu-se cantitatea lor circulantă (46 g, faţă de 23 g la negravide). Studiul α-globulinelor a furnizat rezultate variate în sarcină, unii autori (14) neobţinînd modificări, alţii (33) găsind o uşoară tendinţă de creştere, în timp ce cei mai mulţi au obţinut uşoare scăderi progresive ale α-globulinelor, care obişnuit nu depăşesc 0,1 g/100 ml (44, 78).

Studiile imunoelectroforetice au furnizat o serie de amănunte asupra variaţiilor cantitative ale unor subfracţiuni, care explică modificările principalelor fracţiuni electroforetice. Vom menţiona cîteva mai importante.

— *Prealbumina* scade uşor comparativ cu media de la negravide, modificările fiind nesemnificative (16, 30).

— *α_1-antitripsina* creşte la dublu în timpul sarcinii, iar *α_1-glicoproteina acidă* scade în medie la 72% din valoarea de la negravide (39). Aceste două fracţiuni, care cresc împreună în majoritatea agresiunilor acute, în sarcină prezintă modificări divergente. Creşterea concentraţiei α_1-antitripsinei este probabil răspunzătoare în cea mai mare parte pentru uşoara creştere a fracţiunii α_1-globulinice în timpul sarcinii.

—*α_1-fetoproteina* s-a bucurat de o atenţie deosebită în ultimii ani, mai ales pentru importanţa sa în diagnosticul unor tumori hepatice. Prezentă în mari concentraţii în sîngele fetal, în sîngele matern şi în lichidul amniotic (27), α_1-fetoproteina este o proteină serică cu proprietăţi fizico-chimice asemănătoare celor ale serumalbuminelor: migrează electroforetic între albumină şi fracţiunea α_1-globulinică, are greutatea moleculară de aproximativ 70 000, punctul izoelectric 4,6, constanta de sedimentare 4,5 S. Din punct de vedere chimic α_1-fetoproteină este o glicoproteină cu un conţinut glucidic de 4%, hexoze 2%, hexozamină 1%, acid sialic 1%. Concentraţia serică medie a α_1-fetoproteinei în serul uman este de 0,0076 ± 0,00038 mg/ml. În timpul sarcinii atinge concentraţii de 5—15 mg/ /100 ml în serul fetal, fiind sintetizată de hepatocitele fetale în diviziune intensă, dar şi de celulele veziculei amniotice. De la făt α_1-fetoproteina trece transplacentar în circulația maternă, unde atinge concentrația maximă la aproximativ 13 săptămîni, după care scade progresiv, astfel încît la 34 de săptămîni concentrația sa este de numai 2% din aceea a nivelului maxim (24, 3). Studii recente de încorporare arată de asemenea că nivelul maxim al α_1-fetoproteinei în sarcina normală este atins între 4 și 11 săptămîni (3). În lichidul amniotic concentrația α_1-fetoproteinei este de 2,8—26 µg/ml în trimestrul al II-lea și cade la 0,015—0,5 µg/ml în trimestrul al III-lea. După naștere se produce o diminuare masivă a concentrației α_1-fetoproteinei, atît în serul fetal, cît și cel matern (timpul de înjumătățire, aproximativ cinci zile).

Funcțiile α_1-fetoproteinei în dezvoltarea fetală sînt încă insuficient lămurite. Concentrația plasmatică ridicată a acestei proteine arată că ea deține un rol sigur în menținerea presiunii coloidosmotice; de asemenea această proteină are o mare capacitate de a lega estrogenii circulanți. S-a sugerat că α_1-fetoproteina ar interveni în controlul dezvoltării fetale, fie direct, fie indirect, prin capacitatea de a lega estrogenii, dar nu s-au adus încă dovezi concludente; de asemenea, rolul său în controlul proliferării hepatocitare este încă în studiu.

Concentrația α_1-fetoproteinei în serul matern crește în caz de suferință fetală și cînd se produce moartea intrauterină a fătului. În serul adultului normal, α_1-fetoproteina se găsește în cantități minime, în schimb în cancerul hepatic primar și în tumorile embrionare testiculare concentrația serică a acestei fracțiuni proteice crește mult; ocazional se mai găsește și la pacienții cu afecțiuni hepatice caracterizate printr-o regenerare intensă hepatocitară (hepatită virală, abces amebian hepatic, insuficiență cardiacă în congestia hepatică, hemocromatoză hepatică etc).

—*Haptoglobina*, o α_2-globulină care fixează și transportă hemoglobina plasmatică, nu crește în timpul sarcinii, în condițiile unei creșteri a volumului plasmatic, ceea ce dovedește stimularea ușoară a ratei ei de sinteză (33).

—α_2-*macroglobulina* crește semnificativ în sarcină, probabil secundar modificărilor hormonale, fiind unul dintre factorii care contribuie la frecvența ridicată a bolii tromboembolice în timpul graviditășii (8).

—α_2-*glicoproteina*, identică cu proteina din așa-numita zonă a sarcinii *(pregnancy zone)* și cu factorul seric Xh (5), a fost depistată în plasma femeilor gravide dar și a celor negravide care iau contraceptive orale, precum și a bărbaților cu cancer de prostată tratați cu estrogeni. Prezența în ser a acestei globuline este condiționată de dezvoltarea normală a oului, absența ei din ser la 9—12 săptămîni de sarcină semnificînd un risc mare de avort (2).

—*Ceruloplasmina*, oxidază conținînd cea mai mare parte a cuprului sanguin, crește pînă la sfîrșitul sarcinii la niveluri de două-trei ori superioare celor de la negravide (54), prin intensificarea sintezei sale hepatice sub efect estrogenic (38, 46); concomitent crește și concentrația serică a cuprului legat și liber. S-a sugerat că creșterea sintezei ceruloplasminei ar interveni în prevenirea efectelor nocive ale hiperserotoninemiei.

—*Globulinele transportoare de hormoni* și anume *TBG (Thyroxine Binding Globulin)* și *transcortina*, cresc de asemenea în timpul sarcinii sub influența excesului de estrogeni (29).

—*Activitatea complementului* seric, sistem complex de fracțiuni proteice plasmatice, crește în sarcina normală, atingînd un maxim în trimestrul I şi apoi menţinîndu-se la niveluri superioare celor ale martorelor negravide în trimestrele al II-lea şi al III-lea (69).

— *Transferina*, proteină transportoare a fierului plasmatic, creşte din stadiile precoce ale sarcinii, în trimestrul al III-lea atingînd valori de două-trei ori superioare celor de la negravide, ceea ce explică creşterea capacităţii totale a serului de a transporta fier, mecanism de adaptare care asigură necesarul de fier al gravidei (8). Nu se cunosc mecanismele care stimulează sinteza transferinei în timpul sarcinii.

Imunoglobulinele serice au fost mult studiate în cursul sarcinii, dar rezultatele publicate au fost uneori contradictorii. IgG, clasa de imunoglobuline serice cea mai bine reprezentată cantitativ, scade progresiv în serul matern mai intens în ultimul trimestru al gestaţiei (80, 45, 34, 76). Scăderile concentraţiei serice a IgG se datoresc transferului activ transplacentar al acestor imunoglobuline la făt şi nu unui dezechilibru între rata de sinteză şi cea de catabolism. Consecinţa diminuării concentraţiei serice a IgG este o predispoziţie la infecţii, mai ales urinare, a căror frecvenţă este crescută în sarcină. În infecţiile grave prin avort septic, concentraţia serică a IgG scade corespunzător cu severitatea infecţiei şi revine concordant cu evoluţia favorabilă a infecţiei (76). La gravidele cu diabet şi cu anticorpi anti-Rh s-au găsit creşteri semnificative ale IgG serice (35). IgM şi IgA prezintă variaţii mai puţin importante în cursul sarcinii, comparativ cu acelea ale IgG (53), mai ales deoarece nu pot străbate bariera placentară (79, 52). Concentraţia serică a IgM, găsită de unii autori (45) la limita superioară a normalului, iar de alţii în limite normale (35), se pare că ar avea frecvent tendinţa de uşoară scădere, probabil ca urmare a fixării acestor imunoglobuline pe ţesutul trofoblastic (76). IgA prezintă o tendinţă de creştere uşoară, nesemnificativă statistic, pînă în luna a şaptea de sarcină, cînd sînt atinse valorile cele mai ridicate, apoi se produc scăderi uşoare pînă la termen (35, 76, 45).

Concentraţia serică a IgD creşte progresiv în sarcină pînă la valoarea medie de 15,2 mg/100 ml la termen. Se pare că această modificare se datorează excesului de estrogeni, ca şi creşterea altor globuline serice (40). În timpul sarcinii s-a observat o creştere semnificativă a concentraţiei IgD (71), dar în naşterile premature nivelul IgD este scăzut (76).

În *post partum* au loc importante modificări ale proteinelor plasmatice pînă la revenirea lor la niveluri normale. La cîteva ore după naştere, proteinemia totală, ca şi fracţiunile proteice, încep să scadă datorită hemodiluţiei prin intrarea în circulaţie a lichidelor interstiţiale. Nu se modifică semnificativ concentraţia serică a fibrinogenului şi a α_1-globulinelor, dovadă că sinteza acestor fracţiuni creşte. Ulterior, volumul plasmatic începe să crească şi revine la nivelul de la negravide în aproximativ o lună. Concomitent creşte progresiv şi concentraţia serică a diverselor fracţiuni în două-trei luni revenind la niveluri normale, cu excepţia albuminei şi a γ-globulinelor, care revin mai lent (43).

Modificările proteinelor serice în complicaţiile sarcinii

În gestoze modificările proteinelor serice sînt asemănătoare cu cele observate în glomerulonefritele cronice, dar diminuarea fracţiunii albuminice şi creşterea fracţiunii β-globulinice sînt mai accentuate. După Friedberg, modificările proteinelor serice în preeclampsie şi eclampsie pot fi grupate în trei tipuri: nefrotic, hepatic şi mixt. În fiecare tip există o diminuare marcată a serumalbuminelor, albuminemia fiind obişnuit cu 5 g/l mai scăzută, comparativ cu valorile de la gravidele normale (43, 76), însoţită în tipul nefrotic de creştere a α-globulinelor şi în tipul hepatic de creşterea marcată a γ- şi β-globulinelor. În ceea ce priveşte concentraţia serică a imunoglobulinelor, IgG are în preeclampsie niveluri mai scăzute decît în sarcina normală. IgM nu se modifică, IgA scade uşor sau nu se modifică (71, 1), iar IgD are valori mai scăzute decît la gravidele normale.

În *hiperemesis gravidarum* se găseşte o hipoalbuminemie asociată cu o uşoară scădere a α_2 şi a γ-globulinelor, modificări care au fost atribuite aportului alimentar insuficient şi leziunilor hepatice.

Compuşii azotaţi neproteici. Atît produşii finali de catabolism, cît şi aminoacizii, se află într-o concentraţie scăzută în serul gravidelor, din cauza utilizării mai eficiente a constituenţilor azotaţi, dar şi ca rezultat al creşterii *clearance*-urilor lor renale.

Ureea serică scade la începutul sarcinii cu aproximativ 25% faţă de media de la negravide şi apoi continuă să scadă lent pînă la termen. Astfel, faţă de media de 259 mg/l la negravide, în săptămîna a 12-a de sarcină s-a găsit o medie de 210 mg/l, în săptămîna a 30-a, de 193 mg/l şi în săptămîna a 38-a de 187 mg/l (69).

În gestoze şi în sarcinile complicate cu nefropatii, uremia are valori ridicate, în eclampsism media fiind de 308 mg/l şi în insuficienţele renale cronice de 315 mg/l (19).

Creatinina serică este scăzută în sarcina normală, comparativ cu nivelurile sale la negravide; astfel, de la valoarea medie de 8,3 mg/l la negravide, în primul trimestru s-au găsit valori de 7,3, în cel de al doilea de 5,8 şi în ultimul trimestru de 5,3 mg/l.

Acidul uric seric scade de asemenea, mai ales la începutul sarcinii, cînd valorile sale diminuează cu aproximativ o treime faţă de cele de la negravide, apoi creşte lent; comparativ cu media de 38,6 mg/l la negravide, la gravide s-a găsit în primul trimestru o medie de 27,2 mg/l, în cel de al doilea de 26 mg/l şi în ultimul trimestru de 36,1 mg/l.

În eclampsism şi mai ales în eclampsie, uricemia este evident crescută, unii autori considerînd chiar hiperuricemia ca un semn specific de diagnostic al gestozelor. Sarcina la paciente cu insuficienţă renală cronică determină de asemenea creşteri ale uricemiei, dar mai moderate decît în gestoze. Astfel, în sarcina normală uricemia a fost de 13 mg/l, în insuficienţa renală cronică a crescut la 16 mg/l şi în eclampsism la 21 mg/l.

Aminoacizii plasmatici prezintă mari variaţii individuale în timpul sarcinii, iar modificările concentraţiei diferiţilor aminoacizi sînt variate. Aminoacidemia este scăzută în prima jumătate a sarcinii, mai ales prin scăderea taurinei, serinei, prolinei, glicolului, valinei, treoninei, lizinei şi a intermediarilor ciclului ureic (citrulina, ornitina şi arginina), în timp ce histidina, arginina şi acidul glutamic nu prezintă variaţii cantitative (30). În a doua jumătate a sarcinii se observă însă o creştere a tuturor aminoacizilor, astfel încît spre termen aminoacidemia a revenit aproape la nivelurile sale bazale. Variaţiile aminoacidemiei şi ale concentraţiei serice a fiecărui aminoacid nu pot fi încă explicate.

Lipidele

Substanţe cu structură chimică şi funcţii extrem de complexe, lipidele suferă importante modificări cantitative în timpul sarcinii, care afectează atît lipidemia totală, cît şi principalele sale fracţiuni.

Lipidemia totală creşte progresiv în timpul sarcinii, de la valorile medii de 650—700 mg/100 ml la 16 săptămîni, pînă la aproximativ 1 000 mg/

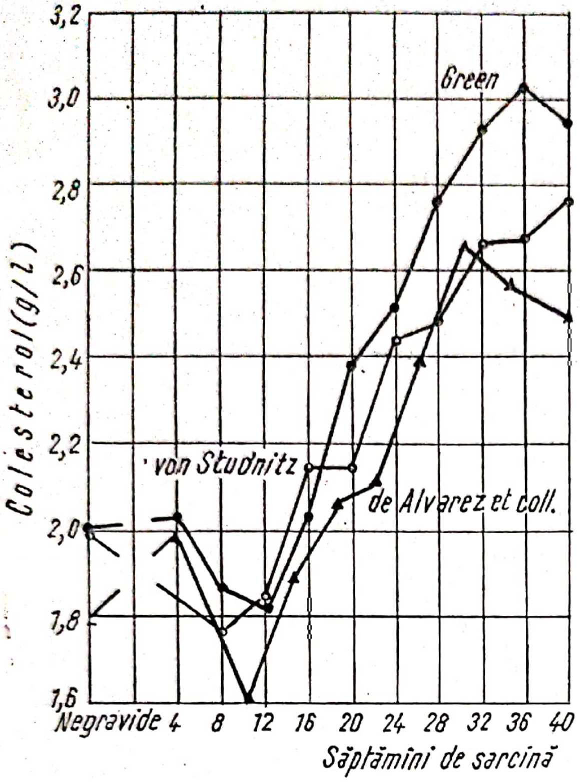


Fig. 43 — Modificările colesterolemiei totale în cursul sarcinii normale (reprodusă după F. E. Hytten și T. Lind).

/100 ml la termen, creșterile fiind asemănătoare la vegetariene și la carnivore.

Trigliceridemia (grăsimile neutre) crește de asemenea progresiv, de la aproximativ 0,1 g/100 ml la începutul sarcinii, la 0,2—0,3 g/100 ml la termen (74). Creșterea trigliceridelor serice în timpul sarcinii este consecința hiperestrogenemiei, putînd fi provocată la negravide prin administrare de etinilestradiol sau de mestranol. La gravidele diabetice hipertrigliceridemia este mai intensă decît la cele normale.

Colesterolemia se admite că ar crește liniar pînă la termen; după unii autori colesterolemia, ușor scăzută pînă în a 22-a săptămînă, crește apoi progresiv pînă în a 30-a săptămînă, după care nivelul se va stabiliza sau chiar va coborî ușor în apropiere de termen (Fig. 43). După naștere colesterolemia se menține încă crescută după 6—8 săptămîni și de-abia după 20 de săptămîni ajunge la valori ușor superioare celor de la negravide. Hipercolesterolemia sarcinii se realizează cu păstrarea raportului dintre colesterolul liber și cel esterificat, cu toate că unii autori au susținut că, colesterolul liber crește mai mult, proporțional cu colesterolul total.

Mecanismele hipercolesterolemiei de sarcină se pare că diferă de cele fiziologice, deoarece creșterile sînt identice la gravidele carnivore și vegetariene, regimul sărac în acizi grași saturați și bogat în acizi grași polinesaturați — care reduce colesterolemia la negravide — neavînd același efect și la gravide, iar injectarea de glucoză, insulină sau insulină și glucoză — care diminuează colesterolemia la negravide — la gravide produce hipercolesterolemie.

Unii autori au emis ipoteza că hiperlipidemia asociată hipoglicemiei ar reprezenta în sarcină consecința unei „inaniții accelerate“, datorită necesităților calorice în creștere ale organismului fetal. Hiperlipidemia ar fi deci rezultatul unei mobilizări crescute de lipide sub acțiunea excesului de somatotrop hipofizar și de hormoni asemănători acestuia, de origine placentară. O dovadă în acest sens este și constatarea că inaniția produce la gravide o cetonemie și o cetonurie mai intense decît la negravide.

Eclampsia determină creșteri suplimentare ale colesterolemiei. S-a găsit, de exemplu, în ultimul trimestru de sarcină o colesterolemie de 3,43 g/l la gravidele normale și de 3,84 g/l la cele cu eclampsie, iar în timpul crizei eclamptice valorile au urcat la 4,48 g/l.

Fosfolipidele totale serice cresc, la fel ca și colesterolul, de la o medie la 250 mg/100 ml în sarcina precoce, la 350 mg/100 ml la termen, aceste creșteri fiind ceva mai accentuate la gravidele cu gestoză. Diversele fracțiuni fosfolipidice au variații caracteristice, căror semnificație fiziologică nu este cunoscută; astfel, concentrația cefalinelor se triplează, cea a lecitinelor și sfingomielinelor se dublează, iar cea a lizolecitinelor scade.

Acizii grași liberi, a căror concentrație serică în condiții fiziologice variază considerabil în funcție de modificările metabolismului glucidic, cresc în timpul sarcinii, de la o valoare medie de 600—700 μM/l la începutul sarcinii, la 900—1 000 μM/l la termen, iar în timpul travaliului se pare că aceste valori sînt depășite, probabil ca urmare a descărcărilor de ocitocină. Sarcina modifică de asemenea raportul dintre diferiții acizi grași neesterificați din ser, cei nesaturați (oleic, linoleic și arahidonic) diminuînd și cei saturați crescînd (palmitic, stearic).

Lipoproteinele serice, formele de transport ale lipidelor circulante, cresc în timpul sarcinii. Această creștere afectează toate fracțiunile lipoproteice serice pre-β-L.P. (L.P. cu densitate foarte joasă), β-L.P. (L.P. cu densitate joasă) și α-L.P. (L.P. cu densitate ridicată), dar este mai intensă în ce privește fracțiunile pre-β și β. Se mai constată o modificare interesantă și anume o îmbogățire în trigliceride a lipoproteinelor cu densitate ridicată (α-L.P.), probabil din cauza necesităților crescute de transport ale acestor lipide. În gestoze s-a constatat o creștere importantă a β-lipoproteinelor, a cărei semnificație nu este încă lămurită.

Glicemia

Rezultantă a raportului dinamic dintre oferta de glucoză (debitul glucozat al ficatului) și consumul de glucoză (oxidarea tisulară și conversiunea în trigliceride și glicogen), glicemia este scăzută la gravide. Determinările *à jeun* arată valori medii de 68 mg/100 ml, dar nu rareori se găsesc valori de 60 mg/100 ml. Hipoglicemia gravidică, prezentă după unii autori în special în cea de a doua jumătate a sarcinii, este probabil consecința creșterii consumului de glucoză, atît prin transfer în circulația fetală (la termen s-a calculat că trec prin placentă de la mamă la făt peste 20 mg/minut), cît și prin convertirea unei cote mai mari de glucoză de către organismul matern pentru sinteza substanțelor nutritive de depozit (lipide și glicogen). Aceste modificări, al căror mecanism nu a fost încă studiat, se datoresc corelațiilor endocrine specifice stării de graviditate.

Constatarea că diabetul zaharat se agravează în timpul sarcinii, iar diabetul latent poate deveni manifest, a stimulat o serie de cercetări asupra metabolismului glucidic la gravide. Dozarea insulinemiei a arătat valori superioare celor de la negravide, în schimb administrarea insulinei este urmată de un răspuns hipoglicemic mai slab la gravide. Încărcarea orală cu glucoză arată o oarecare alungire a hipoglicemiei, atribuită însă modificării resorbției intestinale a glucozei, din cauză că încărcarea intravenoasă nu a marcat diferențe față de negravide. În sfîrșit, răspunsul hipoglicemic la tolbutamidă este mai puțin intens la gravide. Din aceste date reiese că în timpul gravidității aparatul insulinosecretor matern este suprasolicitat, ca urmare a predominanței hormonilor hiperglicemianți, dar probabil și din cauza intensificării distrugerii insulinei de către enzimele placentare. Stimularea excesivă a secreției de insulină explică agravarea defectului de utilizare a glucozei în cazuri de diabet (a se vedea „Fiziopatologia metabolismului glucidic").

În timpul nașterii glicemia maternă crește, ajungînd la valori de 85—90 mg/100 ml la sfîrșitul dilatației și la valori de 90—110 mg/100 ml în expulzie. Aceste creșteri sînt consecința descărcărilor de hormoni hiperglicemianţi determinate de durere şi anxietate.

Electroliţii

Modificările concentraţiei electroliţilor serici în timpul sarcinii au fost încă puţin studiate. Cu toate acestea se poate spune că electroliţii serici scad în timpul sarcinii, scăderile fiind însă variabile şi destul de reduse, astfel încît valorile medii se menţin întotdeauna în limitele variaţiilor normale.

Cationii. *Sodiul* plasmatic scade progresiv, pînă în săptămîna a 28-a, cu aproximativ 2—3 mEq/l şi apoi nu se mai modifică pînă la termen, sau chiar creşte uşor, fără a atinge însă nivelurile de la negravide. *Potasiul* plasmatic suferă variaţii asemănătoare celor ale sodiului, scăzînd de la începutul sarcinii, iar în ultimele două trimestre crescînd progresiv, pînă la valori apropiate de cele de la negravide. Înainte de naştere, însă, kaliemia a fost găsită la niveluri inferioare celor care au precedat sarcina. S-a obţinut o corelaţie liniară semnificativă între concentraţia plasmatică a Na^+ şi K^+ la mamă şi la făt. După naştere, concentraţiile plasmatice ale Na^+ şi K^+ sînt net mai mari decît înainte de sarcină. *Calciul* scade progresiv cu aproximativ 10% pînă la termen, scăderea fiind datorată calciului legat de proteine şi, probabil, şi calciului ionizat. După alt studiu, calcemia ar scădea uşor aproximativ în a 34-a săptămînă, după care la termen ar avea valori normale. *Magneziul* scade de asemenea în timpul sarcinii cu 10—20%. În cazurile în care aceste scăderi sînt mai pronunţate, pot apărea chiar sindroame dureroase musculare şi crize de tetanie. Dacă femeia nu alăptează magneziemia revine rapid la valorile pregravidice, iar dacă alăptează se menţine la niveluri crescute.

Anionii. *Clorul* plasmatic scade uşor la începutul sarcinii, apoi creşte pînă la niveluri superioare celor pregravidice; după naştere, cloremia este net crescută faţă de valorile dinainte de sarcină. *Bicarbonatul* scade semnificativ încă de la începutul sarcinii, concomitent cu scăderea PCO_2. *Fosfatul* plasmatic nu prezintă variaţii în cursul sarcinii.

Ca urmare a modificării concentraţiei principalilor electroliţi scade *osmolaritatea plasmatică*, curba scăderii sale fiind identică cu aceea a scăderii sodiului plasmatic. Scăderea este de aproximativ 10 mOsm/l şi corespunde cu cea determinată de ingestia a 1 l apă. Nu se cunosc consecinţele scăderii osmolarităţii plasmatice asupra metabolismului celular, după cum nu s-a găsit încă o explicaţie nici pentru lipsa intervenţiei mecanismelor compensatoare, care se declanşează obişnuit în condiţii de hipoosmolaritate plasmatică. În *post partum* valorile osmolarităţii plasmei le depăşesc însă pe cele pregravidice.

Modificările concentraţiilor ionice au influenţe mult mai reduse asupra pH sanguin, comparativ cu cele determinate de hiperventilaţie. Dealtfel, pH arterial este crescut în medie la 7,40 în primele două trimestre şi la 7,42 în ultimul trimestru, ca rezultat al eliminărilor crescute de CO_2. Alcaloza respiratorie a gravidităţii este compensată prin creşterea eliminărilor de bicarbonat şi, ca urmare, există un deficit de baze de aproximativ 3,9 mEq/l în timpul sarcinii. În timpul travaliului aceste modificări se accentuează, pH se menţine constant în jur de 7,47 în perioada de dilataţie şi scade apoi la 7,42 în perioada de expulzie, concomitent accentuîndu-se deficitul de baze (59).

Oligoelementele plasmatice

Cuprul creşte progresiv în tot timpul sarcinii, dar această creştere nu este liniară, ci la 24 de săptămîni există o creştere de 1—2,7 µg/ml, apoi nu se mai produc modificări pînă în săptămîna a 36-a, după aceea, pînă la termen, producîndu-se o uşoară creştere de 3 µg/ml. În travaliu nivelul cuprului seric scade şi apoi revine la normal în 8—12 săptămîni după naştere. *Zincul* creşte în primul trimestru, după care în săptămînile a 12-a — a 20-a scade şi apoi se menţine constant pînă la termen. Alte oligoelemente *(cobalt, mangan, molibden, rubidiu)* nu suferă modificări în timpul sarcinii.

Enzimele

Enzimele au constituit obiectul a numeroase cercetări, deoarece s-a sperat că variaţiile activităţii lor în timpul sarcinii vor furniza informaţii asupra activităţii placentare sau vor fi utile pentru diagnosticul unor accidente sau complicaţii survenite în evoluţia gestaţiei. Aceste speranţe nu au fost însă confirmate, deoarece în sarcină intervin o serie de activatori şi/ /sau inhibitori enzimatici, care, descărcaţi în circulaţie, pot influenţa activitatea enzimelor serice şi, mai ales, pentru că limitele fiziologice ale activităţii enzimelor serice sînt atît de largi, încît modificările prezente în anumite anomalii ale sarcinii nu pot fi surprinse. În continuare, vor fi prezentate studii asupra activităţii unor enzime serice în timpul gravidităţii, exceptînd sistemele enzimatice specifice (renina, enzimele coagulării etc.) menţionate în capitolele respective.

Dehidrogenazele serice (lacticodehidrogenaza — LDH — izocitricdehidrogeneza — ICDH — şi α-hidroxibutiratdehidrogenaza — HBDH) nu se modifică obişnuit în timpul sarcinii, dar cresc uşor în travaliu; de asemenea, activitatea LDH creşte intens în apoplexia utero-placentară (11).

Monoaminooxidazele (MAO), enzime care degradează serotonina şi catecolaminele, nu se modifică în sarcina normală, dar scad în gestoze. Această alterare explică anumite manifestări ale sindromului, atribuite excesului de serotonină şi de catecolamine.

Diaminooxidazele (histaminazele), enzime de provenienţă deciduală, cresc progresiv în sarcina normală, la termen activitatea lor fiind dublă faţă de cea din prima jumătate a sarcinii, probabil ca urmare a creşterii unei amine serice (histamina?). În sarcinile patologice valorile histaminazei tind să scadă; astfel, în iminenţa de avort valorile enzimei sînt coborîte, iar redresarea situaţiei se reflectă şi în revenirea valorilor enzimatice.

Transaminazele (glutamatoxalattransaminaza — GOT — şi glutamatpiruvattransaminaza — GPT) nu se modifică în cursul sarcinii normale, dar cresc uşor în timpul naşterii. În eclampsie şi în mola hidatiformă s-au găsit creşteri foarte mari ale ambelor transaminaze serice, iar valori moderat crescute sînt prezente în decolarea de placentă şi în preeclampsie (13).

Peptidazele (leucinaminopeptidaza şi cistinaminopeptidaza) —enzime de origine placentară care scindează lanţurile peptidice şi ca urmare intervin şi în catabolismul hormonilor peptidici — cresc intens în a doua jumătate a sarcinii normale, avînd valori şi mai ridicate în sarcinile gemelare. Leucinaminopeptidaza degradează angiotensina, iar cistinaminopeptidaza scindează ocitocina (ocitocinază), dar rolul lor fiziologic încă nu este elucidat, deşi este posibil ca aceste enzime să participe la reglarea concentraţiei plasmatice a unor peptide de mare importanţă biologică şi a hormonilor peptidici.

Creatinkinaza scade semnificativ în prima jumătate a sarcinii și revine la valori apropiate de cele de la negravide în cea de a doua jumătate.

17 β-hidroxisteroidoxidoreductaza, enzimă de origine placentară care catalizează catabolismul estradiolului și al estronei, apare în ser din luna a treia de sarcină, dar nu prezintă variații sistematizabile.

Pseudocolinesteraza, enzimă care scindează nu numai colina, dar și esterii colinici, scade cu aproximativ 30% în ultimul trimestru al sarcinii. Această scădere poate deveni periculoasă dacă se administrează succinilcolină, pentru că întîrzierea metabolizării drogului prelungește exagerat durata curarizării.

Fosfataza alcalină, în realitate un complex constituit dintr-un mare număr de izoenzime, crește considerabil în timpul sarcinii, mai ales în cea de a doua jumătate. Această creștere este datorată unei fracțiuni termostabile la 65°, de origine placentară, care apare în ser încă din primul trimestru al sarcinii, iar în ultimul trimestru ajunge să reprezinte 40—67% din activitatea serică globală a fosfatazei alcaline. Activitatea izoenzimei termostabile este normală sau doar ușor crescută în formele ușoare de preeclampsie și este crescută intens în eclampsia gravă. Alți autori nu au găsit corelații între activitatea acestei enzime și eclampsie și nici între activitatea ei și greutatea fătului sau a placentei.

Fosfataza acidă nu se modifică semnificativ în serul gravidei normale, de la valori de 1,4 U.I./l la negravide, în primul trimestru avînd valori medii de 1,3, în cel de al doilea de 1,5 și în ultimul de 1,7 U.I./l. În schimb, în eclampsism s-au găsit valori net crescute, media fiind de 3,2 U.I./l (82).

Lipaza scade semnificativ în cursul sarcinii, în cea de a doua jumătate ajungînd la niveluri sub jumătate din cele de la negravide; de asemenea, lipoproteinlipaza este scăzută cu aproximativ 10% față de valorile de la negravide. Semnificația acestor diminuări nu este cunoscută, dar poate că se datoresc creșterii concentrației lipidelor serice.

Amilaza nu prezintă în ultimul trimestru al sarcinii modificări față de nivelurile de la negravide, dar nu s-au efectuat încă determinări în etapele mai precoce ale gestației.

Așa cum reiese din această prezentare, dealtfel incompletă, a modificărilor activității diverselor sisteme enzimatice serice în timpul sarcinii, utilitatea lor este destul de redusă ca indici de urmărire a evoluției sarcinii sau ai unor accidente survenite.

Vitaminele

S-au efectuat o serie de studii asupra concentrației serice a vitaminelor hidrosolubile, din care a reieșit că valorile lor medii sînt inferioare celor de la negravide, în primul rînd datorită transferului lor transplacentar în circulația fetală, dar și consecutiv intensificării metabolismului matern.

Acidul ascorbic prezintă variații mari cantitative la gravide, ca urmare a aportului, dar studii longitudinale demonstrează scăderi progresive ale ascorbicemiei pînă la termen. Astfel, la gravide normale concentrația serică a acidului ascorbic a diminuat progresiv, de la 9,5 mg/l la negravide, la 5,6 mg/l aproape de termen. Cu toate acestea, obișnuit nu se produc manifestări clinice de carență ascorbică. În gestoze scăderile ascorbicemiei sînt mai mari; astfel, la un lot de gravide normale media concentrației serice a acidului ascorbic în ultimul trimestru a fost de 10,24 mg/l, din care 8,96 mg/l sub formă redusă și 1,28 mg/l ca acid dehidroascorbic, în timp ce la un lot de gravide cu eclampsism ușor sau moderat media a fost de 7,54 mg/l, din care 6,08 mg/l sub formă redusă și 1,46 mg/l ca acid dehidroascorbic (30).

Piridoxina (vitamina B_6) scade în timpul sarcinii. Dozarea plasmatică a piridoxalfosfatului a arătat în primul trimestru de sarcină valori medii de 6,24 µg/l, iar în ultima lună a sarcinii doar 1,44 µg/l (30). Această diminuare masivă este consecinţa, atît a transferului transplacentar, cît şi a creşterii activităţii enzimatice a metabolizării triptofanului spre nicotinamidă. Se ajunge astfel la o adevărată carenţă piridoxinică manifestată prin creşterea eliminărilor urinare de acid xanturenic.

În metabolismul triptofanului mai intervin şi vitaminele B_1 şi B_2, dar nu se cunosc necesităţile lor în sarcină şi nici consecinţele deficitului lor.

Acidul pteroilglutamic (folic) este necesar în cantităţi crescute în sarcină, din cauza cantităţilor mari transferate fătului şi placentei şi a necesităţii de intensificare a eritropoiezei materne. Creşterea necesarului de acid folic în timpul sarcinii la valori de zece ori superioare celor de la negravide, asociată creşterii de trei-patru ori a nivelului eliminărilor urinare, face ca nivelul seric al acestei vitamine să scadă continuu în cursul sarcinii, de la valorile medii de 10 µg/l în primul trimestru, pînă la 4 µg/l în ultimul (30). În sîngele total, care cuprinde şi cantitatea apreciabilă de acid folic prezentă în hematii, variaţiile sînt mai mici, concentraţia medie la negravide fiind de 60 µg/l, iar la gravidele la termen, de 50 µg/l. În situaţiile în care necesităţile crescute de acid folic nu pot fi acoperite de aportul alimentar se ajunge la carenţe manifestate printr-o anemie megaloblastică (a se vedea „Anemiile din cursul sarcinii“).

Ciancobalamina (vitamina B_{12}) scade de asemenea în timpul sarcinii, atingînd valorile minime în săptămînile a 16-a — a 20-a. Aceste scăderi (în medie 240 ng/l) nu sînt consecinţa unei tulburări a absorbţiei intestinale, ci a unui consum exagerat, prin stimularea eritropoiezei materne şi a transferului la făt. În anemia megaloblastică de sarcină s-au găsit scăderi mai importante ale concentraţiei serice a vitaminei B_{12} (în medie 216 ng/l), corectabile prin administrare de acid folic.

Bibliografie selectivă

1. BARDACH N. M., BLAKE J. M., HESTER L. L. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1973, *116*, 6, 827.

2. BECKMAN G., BECKMAN L., MAGNUSSON S. S., SCHOULTZ B. — *Acta obstet. gynec. scand.*, 1974, *53*, 177.

3. BECKER FR. — The liver. Normal and abnormal functions. Marcel Bekker Inc., New York, 1975.

4. BENZOLD H., PETERS H., ROTH E. — *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.*, 1954, *60*, 630.

5. BOHN H. — *Arch. Gynäk.*, 1971, *210*, 4, 440.

6. BONNAR J., GOLDBERG A. — *Scand. med. J.*, 1969, *14*, 209.

7. BUTOIANU ELENA, STĂNICĂ NICOARĂ — Vademecum hematologic, Ed. medicală, Bucureşti, 1973.

8. CHANDRA R. K., MALKANI P. K. BHASIN K. — *Obstet. and Gynec.* 1973, *41*, 4, 56.

9. CRUICKSHANK J. M., MORRIS R., BUTT W. R., CROOKE A. C. — *J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1970, *77*, 634.

10. CURTIS E.M. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1959, *77*, 1 312.

11. DAMBROSIO F. — *Ann. Obstet. Ginec.*, 1964, *86*, suppl. 12.

12. DANFORTH D. N., KYSER F. A., BORONOW R. C. — *J. amer. med. Ass.*, 1962, *180*, 629.

13. DASS A., BHAGWANANI — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1964, *71*, 727.

14. DE ALVAREZ R. R., ALFONSO J. F., SHERRARD D. J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1961, *82*, 1 096.

15. DONOVAN J. C., LUND C. J., WHALEN L. — *Surg. Gynec. Obstet.*, 1964, *119*, 1 031.

16. DOTCHEV I. V. — *Clin. chim. Acta*, 1968, *20*, 358.

17. EASTMAN N. J., HOLMAN L.M. — Williams obstetrics, Appleton Century Crofts, Baltimore, 1966.

18. EFRATI P., PRESENTEY B., MARGALITH M. ROSENSZAJN — *Obstet. and Gynec.*, 1964, *23*, 429.

19. FADEL H. E., SOLIMAN M. D., MECHAIRY M.M. — *Int. J. Gynaec. Obstet.*, 1974, *12*, 1, 6.

20. FOWLER W. M., BARER A. P. — *Amer. J. Med. Sci.*, 1941, *201*, 642.

21. FUJINO M., DAWSON E.B., HOLEMAN T., McGANITY W.J. — *Amer. J. clin. Nutr.*, 1966, *18*, 256.

22. FULLERTON W. T., HYTTEN F. E., KLOPPER A. I., MOKAY E. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1965, *72*, 791.

23. GERRITSEN T., WALKER A.P. — *J. clin. Invest.*, 1954, *33*, 23.

24. GITLIN D., BOESMAN M. — *J. clin. Invest.*, 1966, *45*, 1 826.

25. GOLDECK H., REMY D., LEBHARD H. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1954, *79*, 211.

26. GONȚEA I. — Alimentația rațională a omului, Editura didactică și pedagogică, București, 1970.

27. HARTMANN J. M., NORTH M. L., SCHWARTZ M. — *J. Gynéc. Obstét. Biol. Réprod.*, 1973, *2*, 5, 511.

28. HIBBARD B. M. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1964, *71*, 529.

29. HYTTEN F.E., LEITCH ISABELLA — The physiology of human pregnancy, ed. a II-a, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1971.

30. HYTTEN F.E., LIND T. — Paramètres biologiques dans la grossesse, Ciba-Geigy Ltd., Basel, 1974.

31. HYTTEN F. E., PAINTIN D. B. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1963, *70*, 402.

32. JEPSON J. H., FRIESEN H.S. — *Brit. J. Haemat.*, 1968, *15*, 465.

33. KAWAI TADASHI — Clinical aspects of the plasma proteins, Igeku Shoin Ltd., Tokyo, Springer Verlag, Berlin, 1973.

34. KELLY A. M., McEWAN H. P. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1973, *80*, 6, 520.

35. KNOBLOCH V., VEDRA B., WAGNER V. — *Zbl. Gynäk.*, 1973, *95*, 19, 642.

36. KRETSCHMER R. R., GOMEZ-ESTRADA H., MARGAIN J. C., ARELLANO J., RAMOS R., LANDAZURI P. — *Clin. Immunol. Immunopath.*, 1975, *4*, 1, 9.

37. KRUGLOV E.N. — *Vopr. med. Khim.*, 1967, *13*, 247.

38. LAURELL C.B., NYMAN M. — *Blood*, 1967, *12*, 493.

39. LAURELL C. B. — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1968, *21*, 136.

40. LESLIE G. A. — *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1973, *144*, 2, 741.

41. LUND C. J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1951, *62*, 947.

42. LUNDSTRŐM P. — *Acta Soc. med. upsalien.*, 1950, *55*, 1.

43. MACK C. — The plasma proteins in pregnancy, Ed. Ch. Thomas, Springfield, 1956.

44. MacGILLIVRAY J., TOVEY J.E. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1957, *64*, 361.

45. MARGOULIS G. B., BUCKLEY R.H., YOUNGER J.B. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1971, *109*, 7, 971.

46. MARKOWITZ J. L., GUBLER C. J., MAHONEY J. P., CARTWRIGHT G. E., WINTROBE M. M. — *J. clin. Invest.*, 1955, *34*, 1 498.

47. McCLURE BROWNE J. C., DIXON G. — Browne's antenatal care, ed. a X-a, Ed. J.A. Churchill, London, 1970.

48. MERRIVALE W.H., RICHARDSON C.P. — *Brit. med. J.*, 1950, *1*, 463.

49. MITCHELL G. W., McRIPLEY R. J., SALVARAJ R. J., SHARRA A. J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1966, *96*, 687.

50. MORGAN E. A. — *Lancet*, 1961, *I*, 9.

51. NATVIG H., VELLAR O.D. — *Acta med. scand.*, 1967, *182*, 193.

52. NENCIONI T., BRANBATE B., OROSINGNONI G. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1970, *106*, 607.

53. NORELLI M., FABRISE PERFETTO V. — *Minerva pediatr.*, 1973, *25*, 14, 637.

54. O'REILLY S., LONCIN N. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1967, *97*, 8.

55. PAABY P. — *Acta obstet. gynec. scand.*, 1959, *38*, 297.

56. PAINTIN D. B., THOMSON A. M., HYTTEN F. E. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1966, *73*, 181.

57. PRICHARD J. A. — *Anesthesiology*, 1965, *26*, 393.

58. PRICHARD J. A., ADAMS R. H. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1960, 79, 750.

59. PUECH F., GRANDJEAN M., DELECOURT M., PONTONNIER G. —

J. Gynéc. Obstét. Biol. Reprod., 1974, *3*, 627.

60. REID D. C., RYAN K. J., BENIRSCHKE K. — Principles and management of human reproduction, Saunders Comp., Philadelphia-London-Toronto, 1972.

61. RENAUD R., GANDAR R., BRETTSS J. P., BOCK A. — Encyclopédie médico-chirurgicale, Obstétrique, 5008, A-10, Paris, 1975.

62. RICK P. — *Obstet. and Gynec.*, 1961, *17*, 513.

63. ROBERTSON E. G. — *J. Reprod. Fertil.*, 1968, *16*, 329.

64. ROTHMAN DOREEN — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1970, *108*, 1, 149.

65. ROVINSKY J. J. — *Obstet. Gynec. Surv.*, 1959, *14*, 149.

66. ROVINSKY J. J., JAFFIN N. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1965, *93*, 1.

67. RUCH W. A., KLEIN R. L. — *Obstet. and Gynec.*, 1964, *23*, 107.

68. SCOTT D. E., PRITCHARD J. A., SALTIN A. S., HUMPHREY J. M. — În vol.: „Iron deficiency during pregnancy" (sub red. Harworth şi Hallberg), Academic Press, New York, 1970.

69. SOLIMAN D. E., FADEL H. E. — *Int. J. Gynaec. Obstet.*, 1971, *9*, 5, 181.

70. SPETZ S., BRODY S. — *Acta obst. gynec. scand.*, 1967, *46*, 151.

71. STUDD J. W. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1971, *78*, 9, 786.

72. STUDNITZ W. — *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1955, *7*, 329.

73. STURGEON P. — *Brit. J. Haemat.*, 1959, *5*, 31.

74. SVANBORG A., VIKROT O. — *Acta med. scand.*, 1965, *178*, 615.

75. TEMPERLY I. J., MEEHAN M. J., CATENBY P. B. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1968, *75*, 511.

76. TEODORESCU-EXARCU I., DONCIU C. — *Obstet. şi Ginec.*, 1971, *19*, 1, 1.

77. WIDDOWSON E. M., SPRAY C. M. — *Arch. Dis. Child.*, 1951, *26*, 205.

78. WILKIN H., SCHWABKE R. — *Zbl. Gynäk.*, 1968, *90*, 757.

79. WINTERHOFF D., KRAMANN R. — *Klin. Wschr.*, 1970, *48*, 199.

80. WINTROBE M. M. — Clinical hematology, Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1961.

81. WITTS L. J. — Hypochromic anaemia, Ed. Hainemann, London, 1969.

82. YOUNG M., BELLER F. K. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1968, *101*, 1 068.

83. ZILVA J. F., PATSTON V. J. — *Lancet*, 1966, *I*, 459.

Hemostaza spontană

Hemostaza spontană este o reacţie locală extrem de complexă, graţie căreia se opresc hemoragiile determinate de lezarea vaselor mijlocii şi mici. Importanţa biologică a hemostazei spontane reiese cu ocazia intervenţiilor chirurgicale, cînd, deşi se secţionează un mare număr de vase sanguine de diverse calibre, oprirea hemoragiei necesită doar aplicarea cîtorva ligaturi pe vasele arteriale şi venoase mari, restul vaselor secţionate obstruîndu-se spontan (43).

Studiile experimentale au precizat că hemostaza spontană se obţine prin mecanisme diferite, în funcţie de tipul vasului lezat şi de calibrul său. Astfel, oprirea hemoragiei din capilare se face prin simpla acolare a pereţilor vasculari după golirea de sînge, iar în ţesuturile în care condiţiile anatomice nu permit colabarea capilarelor (ficat), hemostaza se realizează prin constituirea unei cruste sanguine întinse. Oprirea hemoragiilor din vase mai mari (arteriole, venule) este rezultatul constituirii unui dop care obstruează breşa vasculară şi care va fi lizat după repararea defectului. Constituirea dopului hemostatic, care implică participarea simultană şi succesivă a unor mecanisme vasculare locale, a plachetelor sanguine şi a unor factori tisulari şi plasmatici, este descrisă cu competenţă în lucrări recent apărute (4, 21, 44), de aceea aici va fi prezentată sumar.

Hemostaza spontană se desfăşoară ca un proces în lanţ, care poate fi sistematizat în trei timpi:

1. **Timpul vasculo-plachetar (hemostaza primară)** realizează condiţiile necesare pentru oprirea definitivă a sîngerării prin constituirea unui dop plachetar care obstruează breşa vasculară. Constituirea dopului plachetar este rezultatul intervenţiei unor modificări hemodinamice locale, care, împreună cu creşterea vîscozităţii sanguine, datorită plasmexodiei prin pereţii vasculari lezaţi şi aglutinării eritrocitare, permit aderarea şi apoi aglutinarea plachetelor la nivelul leziunii vasculare.

Modificările hemodinamice locale constau din aplatizarea pasivă a pereţilor vasculari, ca urmare a scăderii presiunii intravasculare şi a introflexiunii elastice a pereţilor, constricţia activă a tunicii musculare a vasului lezat şi o vasodilataţie colaterală. Aceste modificări hemodinamice locale, care diminuează fluxul sanguin prin vasele lezate, sînt declanşate de reflexe de axon şi întreţinute, ulterior, de anumite substanţe vasoactive eliberate din plachetele agregate (catecolamine, histamină, serotonină). Aderarea şi agregarea plachetară sînt procese distincte, succesive, care constau în depunerea stratificată de plachete, constituind în final un dop plachetar — trombusul alb — care astupă complet plaga vasculară şi opreşte sîngerarea. Aderarea plachetelor începe din zonele colagenice denudate de endoteliu, la locul joncţiunilor intercelulare şi pe fibrele conjunctive din adventicea vasului lezat, şi continuă apoi dinafară înspre lumenul vascular. Procesul de aderare pare a fi un fenomen electrostatic, care se realizează fără consum de energie, necesită prezenţa unui factor plasmatic deficient în boala Willebrand şi este favorizat de ADP eliberat din hematii şi celulele endoteliale lezate. Agregarea plachetară, la început reversibilă şi apoi ireversibilă, are ca rezultat creşterea fermităţii cheagului plachetar şi necesită, în afară de plachete cu un sistem glicolitic activ, prezenţa de ADP, Ca^{2+} şi a anumitor factori plasmatici (fibrinogen, factor anti-Willebrand etc.) şi mai ales a ADP, eliberat în special din plachetele aderate. Urmarea agregării plachetare este pierderea aparentă a individualităţii lor şi transformarea într-o masă vîscoasă, neomogenă, proces cunoscut sub numele de metamorfoză vîscoasă şi necesitînd prezenţa de urme de trombină generate de activarea factorilor plasmatici ai coagulării din „atmosfera plasmatică periplachetară", la contactul cu suprafeţele lezate. La sfîrşitul timpului vasculo-plachetar s-a constituit un dop plachetar impermeabil, care, deşi opreşte temporar sîngerarea, este foarte fragil şi ar putea eclata cînd se reface presiunea din vasul lezat. De aceea, în etapa următoare se realizează consolidarea sa.

2. **Timpul plasmatic (hemostaza definitivă)** este caracterizat prin constituirea unui tromb fibrinos în interiorul şi la suprafaţa trombului plachetar, ca urmare crescînd rezistenţa şi aderenţa sa la pereţii vasculari. Constituirea trombusului fibrinos este rezultatul unui proces de coagulare, la care participă atît factorii eliberaţi din ţesuturile lezate, cît şi factori sanguini, plasmatici şi plachetari. Se acceptă de către cei mai mulţi autori că interacţiunea acestor factori ar opera printr-un „mecanism în cascadă", care, odată declanşat, evoluează pînă la transformarea fibrinogenului în fibrină. Cu toate acestea, pentru necesităţi didactice, procesul coagulării este divizat în trei etape principale, denumite în funcţie de produsul final al etapei:

a) *Tromboplastinoformarea*, prima etapă şi cea mai lungă a procesului coagulării, este constituită *in vivo* din interacţiunea concomitentă a factorilor sanguini cu cei tisulari. Factorii tisulari rezultaţi prin distrugerea locală a celulelor, denumiţi înainte tromboplastine tisulare, sînt în realitate precursori avansaţi ai tromboplastinei, care se activează rapid şi, ca urmare, deţin rolul de a amorsa tromboplastinogeneza. Factorii sanguini (plachete şi unii factori plasmatici ai coagulării) generează mai lent tromboplastină, prin activarea succesivă („în cascadă") a unor globuline plasmatice care au rolul de proenzime şi, după activare, acţionează ca enzime proteolitice specifice. Generarea tromboplastinei din factorii plasmatici şi plachetari deţine o importanţă cantitativă fundamentală în desfăşurarea procesului. Mecanismul tisular de generare a tromboplastinei mai este denumit şi extrinsec, iar mecanismul sanguin mai este denumit şi intrinsec.

b) *Trombinoformarea*, etapa următoare, constă în acţiunea tromboplastinei de origine tisulară sau plasmatică asupra protrombinei, o α_2-globulină plasmatică sintetizată de ficat, pe care o activează, printr-un proces de proteoliză, în prezenţa factorilor V şi VII plasmatici şi a Ca^{2+}, în trombină activă. În condiţii normale, peste 90% din protrombina plasmatică este activată în trombină în timpul procesului de coagulare.

c) *Fibrinoformarea*, ultima etapă a coagulării, începe prin acţiunea proteolitică a trombinei asupra moleculei de fibrinogen, rezultînd un monomer de fibrină şi patru fibrinopeptizi (2 A şi 2 B), şi este continuată de polimerizarea monomerilor de fibrină în agregate de fibrină S (solubilă), care, în final, sub acţiunea factorului XII (fibrinostabilizant) şi în prezenţa Ca^{2+}, este transformată în fibrină I (insolubilă).

Procesul coagulării poate fi considerat a fi analog unui amplificator biochimic, fiecare enzimă activată activînd, la rîndul ei, un număr crescut de molecule de proenzimă a etapei următoare, realizîndu-se astfel un cîştig de activitate la fiecare etapă. Conform acestui mecanism o leziune tisulară minimă ar trebui să declanşeze o fibrinoformare rapidă şi masivă (4). Dar procesul coagulării se opreşte spontan după repararea plăgii vasculare, cu toate că trombina are tendinţa de a se forma în continuare autocatalitic, datorită intervenţiei unor mecanisme multiple şi complexe care fixează şi/sau inactivează trombina. Dealtfel, fiecare etapă şi fiecare factor plasmatic activat se pare că are în plasmă un inhibitor specific, de care depinde activitatea sa.

3. **Timpul trombodinamic** este reprezentat de modificările pe care le suferă cheagul fibrinos după constituire şi care contribuie, iniţial, la creşterea consistenţei şi, ulterior, la liza sa.

Retracţia cheagului este un proces specific, care constă în micşorarea dimensiunilor sale prin apropierea filamentelor de fibrină şi expulzia serului dintre ele. Acest proces este dependent de activitatea vitală a plachetelor înglobate în cheag în momentul coagulării. Acestea emit pseudopode care se fixează pe fibrele de fibrină iar, ulterior, prin scurtarea pseudopodelor apropie fibrele de fibrină. Contracţia prelungirilor plachetare este rezultatul scurtării unei proteine contractile prezentă în plachete — trombostenina — care seamănă în multe privinţe cu actomiozina din celulele musculare. Prin retracţie cheagul devine mai dens, deci mai rezistent, iar buzele plăgii vasculare se apropie, ceea ce favorizează cicatrizarea leziunii.

După cîteva zile de la realizarea hemostazei definitive, cheagul fibrinos, devenit inutil, va fi înlăturat prin procesele de fibrinoliză, vasul recăpătîndu-şi permeabilitatea.

Sistemul fibrinolitic, organizat asemănător sistemului coagulării, constă dintr-o serie de proenzime care se activează sub influenţa unor lizokinaze plasmatice şi/sau tisulare.

Fibrinoliza fiziologică este rezultatul acțiunii proteolitice a plasminei (fibrinolizinei), activată în interiorul cheagului fibrinos dintr-un precursor plasmatic (plasminogenul sau profibrinolizina), o α_2-globulină sintetizată de ficat. Activarea plasminogenului este de asemenea un proces proteolitic, realizat atît prin mecanisme intrinseci (sanguine), cît și prin mecanisme extrinseci (tisulare) (33). Activatorul plasmatic, produs probabil de endoteliile capilarelor, venulelor și venelor, precum și de endoteliile pleurale și peritoneale, se află, la rîndul său, sub formă de precursor inactiv și este activat de enzime de proveniență tisulară sau bacteriană (streptokinază, stafilokinază etc.), iar activatorii tisulari sînt enzime proteolitice de mare specificitate, prezente în diverse organe (miocard, pancreas, suprarenale, plămîni, uter, prostată etc.). Activatori ai plasminogenului mai sînt prezenți în granulocite, eritrocite și plachete, precum și în diverse lichide biologice (salivă, lapte, lacrimi, lichid seminal) și în special în urină (urokinaza); de asemenea și factorii plasmatici ai coagulării XII și XI au acțiune activatoare. Invers față de procesul coagulării, activatorii tisulari ai plasminogenului au o acțiune mai lentă, comparativ cu cei plasmatici.

Plasmina activată în interiorul cheagului este o enzimă proteolitică cu specificitate relativă, deoarece, în afară de fibrină și fibrinogen, poate liza și alți factori ai coagulării (V, VIII), compușii complementului și chiar hemoglobina. Plasmina aderă la filamentele de fibrină, pe care le degradează pînă la fibrinopeptizi și distrugerea totală a substratului. Fibrinoliza se realizează în două etape, în prima eliberîndu-se două fragmente mai mari X și Y, cu greutăți moleculare de 240 000—300 000 și, respectiv, 150 000, iar la al doilea clivaj rezultă mai multe fragmente, A, B, C, D, E, F, cu greutăți moleculare mai mici. Produșii de scindare a fibrinei *(split products)* s-au bucurat de o atenție deosebită, deoarece exercită efecte anticoagulante. Astfel, fragmentele X și Y realizează cu monomerele de fibrină complexe incoagulabile, fragmentul D inhibează acțiunea trombinei asupra fibrinogenului și previne formarea lanțurilor de polimeri ai fibrinei, iar fragmentul E este un inhibitor al tromboplastinogenezei.

Se apreciază că dacă s-ar activa întreaga cantitate de plasminogen sanguin, în cîteva minute ar fi lizat tot fibrinogenul plasmatic (4). Dar acest fapt nu se poate întîmpla, deoarece generarea și inactivarea plasminei sînt controlate cantitativ de un complex de inhibitori care pot inactiva atît plasmina activă cît și activatorii săi; de asemenea, din țesuturi s-au izolat inhibitori ai plasminei care sînt utilizați în terapeutica fibrinolizelor acute, ca de pildă inhibitorul Frey, un polipeptid cu greutate moleculară 12 000, extras din parotida de bou și inhibitorul Kunitz, cu proprietăți asemănătoare, extras din pancreas.

În Fig. 44 este prezentată schematic evoluția proceselor de coagulare și fibrinoliză (44).

Procesele de coagulare și fibrinoliză au loc permanent în organism, avînd rol în repararea microleziunilor vasculare care se produc neîncetat în sectorul microcirculației. În condiții fiziologice, așa cum s-a menționat înainte, există un echilibru dinamic între mecanismele coagulante și cele anticoagulante, între formarea de trombină activă și heparină și/sau substanțe similare descărcate din mastocite. De asemenea, există un echilibru dinamic permanent între procesele de coagulare și cele fibrinolitice, conversia fibrinogenului în fibrină, atunci cînd este prea intensă, putînd activa mecanismele fibrinolitice.

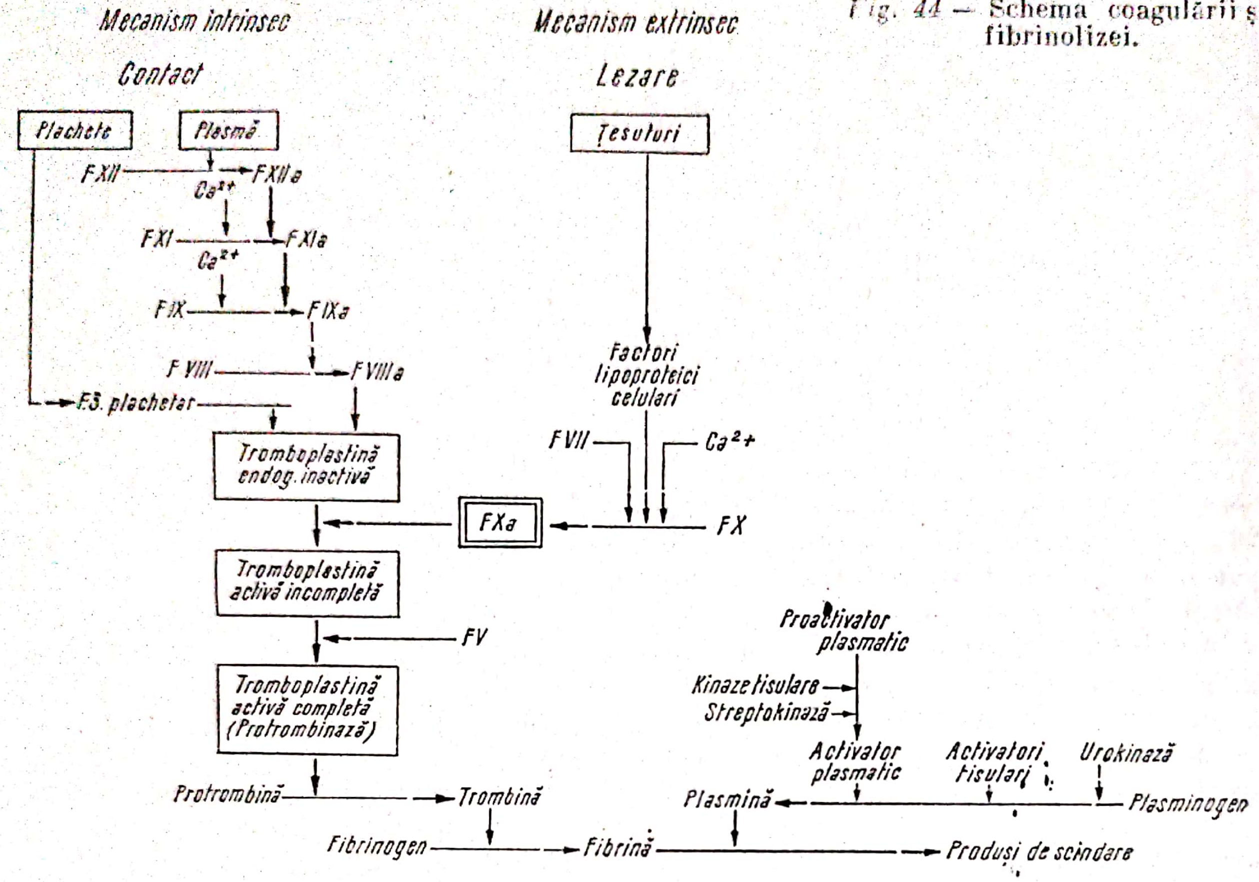

Mecanism intrinsec
Contact
Plachete
Plasmă
FXII
FXIIa
Ca2+
FXI
FXIa
Ca2+
FIX
FIXa
F VIII
F VIIIa
F3 plachetar
Tromboplastină endog. inactivă
FXa
Tromboplastină activă incompletă
FV
Tromboplastină activă completă (Protrombinază)
Protrombină
Trombină
Fibrinogen
Fibrină
Mecanism extrinsec
Lezare
Țesuturi
Factori lipoproteici celulari
F VII
Ca2+
FX
Proactivator plasmatic
Kinaze tisulare
Streptokinază
Activator plasmatic
Activatori tisulari
Urokinază
Plasmină
Plasminogen
Produși de scindare

Fig. 44 — Schema coagulării și fibrinolizei.

Modificările factorilor hemostazei în timpul sarcinii

Sarcina determină modificări cantitative ale unora dintre factorii sanguini ai coagulării și fibrinolizei, cu atît mai importante cu cît se apropie de termen (38). Astfel, numeroși autori au demonstrat creșterea concentrației fibrinogenului plasmatic, între nivelul din primul trimestru al sarcinii și cel de la termen fiind diferențe, variabile după autori între 30 și 100% (30); după unii autori, cantitatea totală de fibrinogen circulant la termen este dublă (20 g) față de cea dinainte de gestație (10 g) (20). Nivelul fibrinogenemiei revine la valori bazale după aproximativ cinci luni de la naștere.

Sarcina nu pare a influența constant concentrația sanguină a protrombinei (II), proaccelerinei (V), a factorului Hageman (XII) (36) și a factorului fibrinostabilizator (XIII); în schimb s-au găsit creșteri semnificative ale concentrației proconvertinei (VII), globulinei antihemofilice (VIII), factorului Christmas (IX) și factorului Stuart-Prower (X) (46), iar concentrația factorului Rosenthal (XI) a fost găsită scăzută în timpul sarcinii (35) și la naștere (31). Numărul plachetelor se pare că scade ușor în cursul sarcinii, deși alți autori nu au găsit modificări, adezivitatea plachetară nu pare a se modifica (39), în timp ce agregarea ireversibilă indusă de trombină este foarte accelerată în ultimul trimestru al sarcinii (14, 34).

Din datele menționate rezultă că în timpul sarcinii cresc cei mai mulți factori ai coagulării, cu toate acestea timpul de coagulare și timpul de sîngerare se mențin normale (28), dar trombelastograma de la mijlocul spre sfîrșitul sarcinii arată o scurtare importantă a segmentului *r* (timpul de generare a tromboplastinei endogene), suma $r + k$ diminuează (k este timpul de formare inițială a cheagului) și elasticitatea maximă este crescută (21). Această hipercoagulabilitate potențială din cursul sarcinii este un mecanism de apărare, asigurînd un răspuns mai rapid și mai intens dacă apar condiții inițiatoare, de exemplu dacă se produce o sîngerare uterină prin dezlipirea placentei. Creșterea factorilor plasmatici ai coagulării a fost explicată de cei mai mulți autori prin excesul de estrogeni (1), dar nu se poate exclude nici rolul placentei, deoarece s-a demonstrat că sîngele venei uterine este mai apt pentru hipercoagulabilitate, comparativ cu sîngele arterei uterine (9, 45). Dacă obișnuit această hipercoagulabilitate nu este nocivă, în schimb în situații cu stază venoasă foarte intensă în vasele membrelor inferioare, modificarea echilibrului fluido-coagulant poate furniza condițiile inițiale pentru apariția unei tromboze venoase.

Activitatea fibrinolitică este diminuată în timpul sarcinii, cele mai scăzute valori fiind prezente în ultimele zile înainte de naștere (3). Studii asupra comportării diverșilor factori ai sistemului fibrinolitic au arătat că nu se produc modificări ale concentrației plasmatice a plasminogenului sau există doar creșteri ușoare în sarcina tardivă (17), activatorul plasminogenului este diminuat în ultima parte a sarcinii (49), dar crește spre termen, iar α_1-antitripsina și α_2-macroglobulina — inhibitori plasmatici puternici ai proteazelor — sînt intens crescuți în timpul sarcinii. Produșii de degradare a fibrinei cresc progresiv în timpul sarcinii (49), ceea ce a fost interpretat ca o dovadă a creșterii formării de fibrină prin creșterea coagulării intravasculare și a intensificării secundare a fibrinolizei datorită probabil descărcărilor de factori tromboplastinici din leziunile placentare (33).

Modificările factorilor hemostazei în timpul travaliului și lăuziei

În timpul stadiului al treilea al travaliului și imediat după expulzia placentei se produce o hipercoagulabilitate sanguină, evidențiată prin scurtarea timpului Howell. Activitatea globulinei antihemofilice crește brusc în timpul delivrenței și cade apoi în decurs de o oră, rămînînd însă crescută în lăuzia precoce. Concentrația plasmatică a factorului Christmas este diminuată în timpul travaliului și crește ușor în lăuzia precoce, în schimb activitatea factorului Stuart-Prower, crescută în timpul stadiului al doilea al travaliului, scade puternic în primele cinci zile *post partum*. Fibrinogenemia se menține crescută cîteva luni după naștere, iar proconvertina scade în primele zile *post partum*. Numărul plachetelor crește progresiv după naștere, timp de aproximativ cinci zile. Din datele menționate reiese că în timpul travaliului crește coagulabilitatea sanguină, mai ales prin descărcarea de factori tromboplastinici din placentă, iar scăderile ulterioare sînt consecința consumului plachetelor și al unor factori plasmatici ai coagulării pentru realizarea hemostazei uterine și/sau al distrugerii lor exagerate de către mecanismele fibrinolitice activate. Activitatea fibrinolitică este scăzută în timpul travaliului, dar se normalizează la o oră după delivrență, probabil ca urmare a dispariției inhibitorilor fibrinolizei de origine placentară (24, 27). Concentrația plasmatică a plasminogenului scade masiv în stadiul al treilea al travaliului și imediat după delivrență și nu se mai modifică apoi în lăuzia precoce.

Se admite că stimularea activității mecanismelor hemostatice deține un rol compensator important, împreună cu contracția miometrului, diminuînd fluxul sanguin prin zona de implantare a placentei după decolarea acesteia (1,5).

Fiziopatologia hemostazei în timpul sarcinii, travaliului şi lăuziei

Hemostaza spontană este rezultatul interacţiunilor complexe, simultane şi/sau succesive, a trei elemente fundamentale, şi anume a peretelui vascular lezat a plachetelor sanguine şi a coagulării. Alterarea a cel puţin unuia dintre aceste elemente fundamentale provoacă dereglări ale procesului de hemostază, manifestate prin hemoragii cutanate, mucoase şi viscerale, care apar spontan sau sînt observate doar cu ocazia unor plăgi accidentale sau chirurgicale şi a căror gravitate depinde de patogenia dereglării (44).

Sindroamele hemoragice se clasifică obişnuit, pe baza alterării fundamentale care stă la baza lor, în trei mari grupe:

— sindroame hemoragice prin alterări vasculare (vasculopatii);

— sindroame hemoragice prin alterări plachetare numerice (trombopenii şi trombocitemii) sau calitative (trombopatii);

— sindroame hemoragice prin tulburări ale coagulabilităţii sanguine (coagulopatii).

Sindroamele hemoragice, foarte rar înnăscute, de cele mai multe ori sînt dobîndite consecutiv acţiunii unor factori etiologici toxici, medicamentoşi, nutriţionali, infecţioşi, alergici etc. Rareori consecinţe ale alterării unui singur element fundamental al hemostazei, şi aceasta doar în sindroamele hemoragice ereditare, frecvent sindroamele hemoragice au o patogenie complexă, la care, în afara factorului fundamental alterat grav, mai participă, cu o pondere variabilă, şi tulburări ale celorlalţi factori ai hemostazei.

Modificările diferiţilor factori plasmatici şi uşoara trombopenie care se instalează în timpul sarcinii nu produc alterări ale hemostazei şi coagulării.

Sindroame hemoragice sînt rar întîlnite în practica obstetricală, dar cînd sînt prezente reprezintă grave complicaţii, care pun în pericol atît viaţa fătului, cît şi a mamei. Uneori gravida ştie că este purtătoarea unui sindrom hemoragic înnăscut sau dobîndit anterior sarcinii, deoarece a mai prezentat variate manifestări hemoragice cu ocazia unor plăgi accidentale sau chirurgicale, sau a avut meno-metroragii mai abundente. În asemenea cazuri o investigare corectă paraclinică a hemostazei şi coagulării, urmată de corectarea adecvată a defectului, permit ca sarcina să evolueze normal şi naşterea să aibă loc fără pericole pentru mamă şi făt. Cu totul alta este situaţia cînd defectul hemostazei se instalează ca urmare a unui episod acut de coagulare intravasculară diseminată, extrem de grav şi cu tendinţă de agravare progresivă, uneori chiar din cauza tratamentului întîrziat sau inadecvat.

Date generale asupra sindroamelor hemoragice sînt tratate cu competenţă în diverse lucrări recente (10 26, 44,). De aceea, în continuare vor fi prezentate doar unele aspecte ale unor sindroame hemoragice prin deficienţe plachetare şi de coagulare la gravide, insistîndu-se în special asupra sindroamelor hemoragice prin coagulare intravasculară diseminată, care reprezintă cea mai frecventă şi cea mai gravă tulburare a hemostazei care poate surveni în timpul sarcinii.

Trombopeniile

Trombopeniile, cele mai frecvente cauze ale sindroamelor hemoragice în practica clinică, produc alterări ale hemostazei doar atunci cînd numărul plachetelor sanguine scade sub 50 000 de elemente/mm^3. De cele mai multe ori, însă, nu se poate stabili un paralelism între gravitatea accidentelor hemoragice și gradul trombopeniei, probabil din cauză că scăderea numărului plachetelor se însoțește frecvent și de alterări ale pereților vaselor microcirculației și de deficitul unor factori plasmatici ai coagulării.

Trombopeniile determină un sindrom hemoragic caracterizat clinic prin purpură (peteșii, echimoze), sîngerări ale mucoaselor, hemoragii cerebro-meningiene, meno-metroragii, iar la gravide sîngerări abundente intra- și mai ales *post partum*. Investigațiile paraclinice, în afara scăderii masive a numărului plachetelor sanguine, arată, ca urmare a multiplelor roluri ale plachetelor în hemostază și coagulare, alungirea timpului de sîngerare, pozitivitatea testelor de fragilitate vasculară, alterări ale generării trombinei și alungirea timpului de retracție a cheagului.

În funcție de patogenia lor, purpurele trombopenice se împart în :

— purpure trombopenice secundare, mai rare la gravide, care reprezintă un simptom ce însoțește o serie de boli cu etiologie variată, printre care: infecții virale (rujeolă, variolă, hepatite etc.) și bacteriene (septicemii meningococice, febră tifoidă etc.), intoxicații cu substanțe toxice și medicamentoase (chinină, chinidină, săruri de aur, fenilbutazonă, sulfamide, antibiotice, citostatice etc.), anemii (megaloblastice, hemolitice, aplastice), carențe vitaminice (acid ascorbic, acid pteroilglutamic, acid pantotenic), iradieri cu radiații ionizante, hipofibrinogenemii (prin decolări placentare sau alte cauze), preeclampsie gravă și eclampsie, lupus eritematos diseminat etc;

— purpurele trombopenice idiopatice, cele mai frecvente în practica obstetricală, deși extrem de rare raportate la întreaga patologie a gravidității, reprezintă un grup heterogen de trombopenii de cauză necunoscută, dintre care cea mai bine studiată este boala Werlhoff (hemogenia). Sarcina nu agravează evoluția purpurei trombopenice idiopatice, dar mortalitatea la gravidele cu acest sindrom variază între 7 și 10%, comparativ cu o mortalitate de 1—5% la femeile negravide cu trombopenii idiopatice. Această diferență este consecința atît a riscului crescut de hemoragii prelungite *ante-* și *post partum*, cît și a mortalității crescute prin splenectomia efectuată în timpul sarcinii (6—10%). La un grup de paciente splenectomizate înaintea sarcinii nu s-au produs accidente hemoragice în timpul sarcinii, în schimb ele au apărut uneori la gravide nesplenectomizate, atît în timpul sarcinii, cît și *post partum*, iar splenectomia efectuată în condiții de urgență a fost grevată de o mortalitate ridicată. Hemoragiile pe care le pot prezenta la naștere pacientele cu trombopenii idiopatice nu provin din zona de inserție placentară, care este bine controlată prin contracția uterină, ci din dilacerările părților moi ale filierei genitale și din inciziile chirurgicale.

Coagulopatiile

Coagulopatiile ereditare, dobîndite sau induse prin deficitul unuia sau a mai multor factori plasmatici ai coagulării, sînt extrem de rare la gravide, de obicei cunoscute dinainte de sarcină și, ca urmare, corectate adecvat în timpul sarcinii mai ales în travaliu și în *post partum*; în schimb, sindroamele de defibrinare se instalează rapid, ca o complicație a unui accident al gravidității, sînt consecința deficitului unui număr de factori ai coagulării, la care se adaugă și o fibrinoliză mai mult sau mai puțin activată, și au o evoluție foarte gravă, deseori mortală. În continuare vor fi prezentate sindroamele hemoragice prin alterări ale principalelor etape ale coagulării, menţionînd influenţa lor asupra sarcinii, naşterii şi lăuziei.

Sindroamele hemoragice prin alterarea etapei tromboplastinoformării se datorează alterării mecanismului intrinsec de generare a tromboplastinei, consecutiv absenţei sau scăderii masive a concentraţiei plasmatice a unuia dintre factorii coagulării care participă la acest proces (factorii VIII, IX, XI, XII). Din acest grup de coagulopatii fac parte: *hemofilia A* (clasică) prin deficit de factor VIII, din cauza sintezei deficitare sau alterate sau din cauza inactivării factorului respectiv de către un inhibitor specific; *hemofilia B*, datorată deficitului factorului IX; *sindromul Rosenthal*, determinat de carenţa de factor XI, şi *sindromul Hageman*, prin lipsa factorului XII. În toate aceste sindroame, testele de laborator prezintă următoarele modificări caracteristice: alungirea timpului de coagulare, alungirea timpului de generare a tromboplastinei şi a timpului de consum al protrombinei, dar un timp de sîngerare şi un timp Quick normale, iar ca manifestări clinice, primele trei sindroame sînt caracterizate prin sîngerări cutanate, mucoase şi viscerale mai mult sau mai puţin grave, în funcţie de gradul deficitului factorului respectiv, spontane şi mai ales cu ocazia unor plăgi traumatice sau operatorii. Sindromul Hageman, deşi prezintă modificări ale testelor de coagulare identice cu celelalte trei sindroame, nu se însoţeşte de sîngerări anormale, deoarece lipsa factorului XII este supleată *in vivo* prin activarea factorului XI.

În grupul sindroamelor hemoragice prin alterări ale tromboplastinogenezei intră şi *boala Willebrand-Jürgens* (hemofilia vasculară), care din punct de vedere clinic este caracterizată prin manifestări hemoragice asemănătoare celor ale hemofiliilor, iar paraclinic, prin alungirea timpului de sîngerare (care o diferenţiază de hemofilii), diminuarea adezivităţii plachetelor, care dealtfel se găsesc în număr normal, scăderea accentuată a factorului antihemofilic (VIII) şi lipsa unui factor plasmatic asemănător, dar nu identic, cu factorul VIII, poate precursorul acestuia.

Dintre sindroamele hemoragice prin defecte în generarea tromboplastinei, cel mai frecvent şi cel mai grav este *hemofilia A*, prezentă însă numai la bărbaţi şi transmisă de femei, consecinţă a unei gene recesive din cromosomul X. S-au descris şi cazuri excepţional de rare de hemofilie A, la femeile homoozigote, al căror tată era hemofilic şi mama transmiţătoare. Un asemenea caz studiat a prezentat la naştere o hemoragie catastrofică, ce a necesitat histerectomie (22). Se cunosc şi sindroame hemofilice, extrem de rare, prin prezenţa de antitromboplastine, în lupusul eritematos diseminat, endocardita subacută, periarterita nodoasă, permfigus, ciroza hepatică, tuberculoză etc. S-au mai descris sindroame hemofilice prin prezenţa în plasmă a unui inhibitor al factorului VIII normal, care apar la cîteva săptămîni sau luni după naştere şi par a fi consecinţa unui mecanism imunologic, organismul matern elaborînd anticorpi antiglobulină antihemofilică, ca rezultat al pătrunderii în circulaţie a unor fragmente placentare (4). Celelalte sindroame hemoragice, prin deficitul factorilor IX, XI, deşi pot fi întîlnite la ambele sexe, nu se ştie cum influenţează sarcina şi travaliul. În schimb, s-au publicat unele rapoarte asupra complicaţiilor hemoragice în timpul sarcinii şi *post partum* la paciente cu boală Willebrand-Jürgens, diateză hemoragică complexă, prezentă şi la femei. Cu toate că boala este relativ frecventă şi femeile care suferă de această boală prezintă menoragii, manifestările hemoragice în timpul sarcinii sînt rare, datorită probabil creşterii de aproape trei ori a concentraţiei factorului VIII (47); în schimb sînt frecvente hemoragiile grave *post partum* (19).

Sindroamele hemoragice prin alterarea trombinoformării, denumite iniţial „hipoprotrombinemii“, deoarece sînt caracterizate prin alungirea timpului Quick — numit şi timp de protrombină, deoarece se credea că depinde doar de concentraţia plasmatică a protrombinei — s-au dezmembrat ulterior într-o serie de sindroame, unele ereditare, extrem de rare, caracterizate prin carenţa unui singur factor al complexului protrombinic (factorii II, V, VII, X), altele dobîndite, mult mai frecvente, caracterizate prin sinteza alterată a tuturor acestor factori (cu excepţia factorului V), din cauza hipovitaminozei K sau a leziunilor grave şi întinse ale parenchimului hepatic.

Cu toate că în sarcină se produce o scădere a protrombinei şi a vitaminei K, creşterea concentraţiei plasmatice a celorlalţi factori ai complexului protrombinic previne instalarea unor defecte de generare a trombinei. Dealtfel, pentru ca să se instaleze un sindrom hemoragic prin alterări ale acestei etape este necesar ca scăderea factorilor menţionaţi să fie atît de profundă, încît timpul Quick să scadă la valori sub 30% din normal.

Sindroamele hemoragice prin alterări ale fibrinoformării, rare în practica generală, sînt importante pentru practica obstetricală, deoarece aici sînt încadrate şi cele mai frecvente şi cele mai grave alterări ale hemostazei întîlnite la gravide, şi anume cele prin defibrinare. Alterarea fibrinoformării poate fi consecinţa diminuării sau chiar a absenţei fibrinogenului plasmatic (hipofibrinogenemii şi, respectiv, afibrinogenemii), a prezenţei unui fibrinogen cu structură biochimică anormală (disfibrinogenemii congenitale sau dobîndite), a deficienţei factorului XIII (fibrinostabilizant) şi a inactivării rapide a trombinei de către inhibitori antitrombinici. Examenele de laborator în aceste sindroame hemoragice evidenţiază diminuarea sau chiar absenţa cheagului, alungirea timpului de trombină, formarea unui cheag anormal. În acelaşi grup de sindroame hemoragice intră şi cele datorate consumului fibrinei şi/sau distrugerii ei şi a altor factori plasmatici ai coagulării (sindroamele de defibrinare) în care, la examenele de laborator, în afara alterărilor menţionate anterior, caracteristică este liza rapidă a cheagului, bineînţeles în cazurile în care se formează un cheag.

Afibrinogenemiile, afecţiuni ereditare, şi *hipofibrinogenemiile*, atît ereditare, cît şi dobîndite, prezente în afecţiuni grave hepatice, medulare, carenţe nutritive grave, anemii hemolitice etc. determină sindroame hemoragice extrem de severe din cauza absenţei sau a calităţii inferioare a cheagului. La gravide aceste tulburări au ca urmare creşterea frecvenţei avorturilor şi a morţilor fetale intrauterine (decolarea prematură a placentei) şi, de aceea, se recomandă internarea pacientelor pînă la naştere şi administrarea repetată de plasmă sau fibrinogen (12).

S-au descris hemoragii prin prezenţa unui inhibitor circulant de tip heparinic, în unele complicaţii ale sarcinii, printre care: avortul septic (7), emboliile de lichid amniotic (37), decolarea prematură a placentei normal inserate (29), precum şi după extracţii manuale de placentă (23). Se pare că în toate aceste cazuri defectul coagulării este consecinţa produşilor de degradare a fibrinei, sintetizaţi în cantităţi mari, ca urmare a intensificării coagulării intravasculare diseminate (vezi mai departe).

Sindroamele de defibrinare, intîlnite cu predilecție în practica chirurgicală și obstetricală, sînt cele mai dramatice complicații hemoragice, care apar consecutiv alterărilor coagulabilității sanguine. În realitate, sub această denumire sînt cuprinse o serie heterogenă de stări clinice cu etiologie foarte variată, caracterizate clinic prin hemoragii și tromboze, iar paraclinic prin alungiri ale timpului de trombină și ale timpului Quick, diminuări ale concentrației fibrinogenului, factorilor V și VIII și ale plachetelor sanguine și prezența în sînge a produșilor de degradare a fibrinogenului și/sau fibrinei. Din această prezentare reiese că denumirea de sindroame de defibrinare nu este corectă, întrucît, în afară de diminuarea constantă a concentrației plasmatice a fibrinogenului, există multiple alte carențe de factori ai coagulării. Cu toate acestea, denumirea de sindroame de defibrinare este acceptată actualmente de cei mai mulți autori (8).

În funcție de durata afecțiunii, sindroamele de defibrinare se clasifică în acute, cu o evoluție de ore sau zile, subacute, extinse pe zile sau săptămîni, și cronice, cu durată de luni sau chiar ani. În tabelul X sînt prezentate principalele cauze ale sindroamelor de defibrinare.

TABELUL X

CONDIȚII CLINICE ASOCIATE DEFIBRINĂRII
(MODIFICAT DUPĂ MERSKAY)

Forma acută	*1.* Șoc: — hemoragic, posttraumatic, cardiogenic, anafilactic; reacții alergice medicamentoase — septic (meaingococic, pneumococic, stafilococic, cu germeni gramnegativi)
	2. Hemoliză intravasculară acută (transfuzii de sînge incompatibil, hemoglobinemii masive)
	3. *Purpura fulminans*
	4. Cauze obstetricale: *abruptio placentae*, embolii de lichid amniotic, avort septic
	5. Intervenții chirurgicale, în special pe organele toracice
	6. Arsuri, șoc caloric
	7. Embolii pulmonare, anevrism disecant
	8. Anoxie acută: stop cardiac cu resuscitare
Forma subacută	*1.* Tumori maligne, carcinom diseminat, leucemii acute
	2. Cauze obstetricale: făt mort reținut
	3. Tromboze localizate: anevrism avortic
Forma cronică	*1.* Hemangioame gigante (sindromul Kasabach-Merritt) și hemangioendoteliomul
	2. Transformare cavernoasă masivă a vaselor sanguine (în sistemul venos splenoportal)

Patogenia sindroamelor de defibrinare este încă în discuție. Aceste sindroame se datorează eliberării în circulația sistemică a unor activatori ai coagulării și/sau ai fibrinolizei din țesuturile lezate direct sau indirect de diverșii agenți etiologici. În funcție de tipul etiologic și de gravitatea agresiunii, dar și de caracteristicile structurale ale țesutului lezat, în unele condiții patologice predomină descărcarea de activatori ai coagulării, în altele activatorii fibrinolizei, realizînd coagulopatii cu mecanisme diferite de producere, factor de importanță fundamentală pentru tratamentul sindromului.

Cele mai multe tipuri etiologice de sindroame de defibrinare au la bază o descărcare inițială de factori tromboplastinici tisulari, urmată de instalarea unei stări de hipercoagulabilitate sistemică. În cazul existenței în microcirculație a altor factori favorizanți (stază sanguină, acidoză, leziuni endoteliale etc.), hipercoagulabilitatea stimulează producerea unei coagulări intravasculare diseminate (42). Consecințele vor fi, pe de o parte, consumul exagerat de plachete, fibrinogen, proaccelerină, proconvertină, protrombină, factor Stuart-Prower, globulină antihemofilică și, deci, diminuarea acestor factori, cu consecințe asupra coagulării sîngelui (coagulopatia de consum), la care se adaugă prezența în sînge a produșilor de degradare a fibrinei și/sau fibrinogenului, care exercită complexe acțiuni anticoagulante, și, pe de altă parte, activarea sistemelor fibrinolitice sanguine, care lizează nu numai cheagurile fibrinoase formate anterior, dar și anumiți factori plasmatici ai coagulării (fibrinoliză secundară), la care se adaugă deficitul de factor fibrinostabilizant (factor XIII), care împiedică formarea fibrinei insolubile (42).

Exemplul tipic experimental de coagulopatie de consum cu fibrinoliză secundară este furnizat de fenomenul Schwartzmann-Sanarelli, care poate fi provocat la iepuri prin două injecții de endotoxină de *B. coli*, efectuate la interval de 24 de ore. După cea de a doua injecție se instalează o stare gravă de șoc, însoțită de un sindrom hemoragic intens și de insuficiență renală acută. Urmărirea modificărilor echilibrului fluido-coagulant în timpul șocului arată că, după o fază de hipercoagulabilitate sanguină care nu depășește o oră de la injectarea endotoxinei, se instalează o hipocoagulabilitate care se accentuează progresiv. Coagulopatia este consecința consumului de plachete și de factori plasmatici ai coagulării, consecutiv depunerilor fibrinoase pe leziunile difuze ale endoteliilor vasculare, dar și a activării secundare a fibrinolizei și a prezenței produșilor de degradare a fibrinei și fibrinogenului (11). Modificări asemănătoare au putut fi produse experimental și prin perfuzarea intravenos de tromboplastină tisulară sau de trombină.

Alteori, sindroamele de defibrinare sînt consecința activării exagerate a fibrinolizei primare, fie ca rezultat al descărcărilor de activatori ai plasminogenului și de fermenți proteolitici din țesuturile bogate în asemenea factori (ficat, plămîni, prostată etc.), fie consecutiv diminuării activității inhibitorilor plasminei (trombopenii, ciroze hepatice etc.).

Cercetările experimentale și realizarea terapeutică a fibrinolizelor acute prin injectare de streptokinază sau de urokinază au permis să se precizeze sindromul biologic al acestor coagulopatii, caracterizat prin: liza spontană a cheagului sub acțiunea plasminei, hipocoagulabilitate uneori pînă la incoagulabilitate, din cauza prezenței în plasmă de anticoagulanți rezultați din degradarea fibrinei și/sau a fibrinogenului (antitrombină VI), deficitul moderat al unor factori ai coagulării (fibrinogen, proaccelerină, globulină antihemofilică) distruși de către plasmină, concomitent cu diminuarea plasminogenului și a antiplasminei, consumați prin activarea plasminei, și, în sfîrșit, menținerea normală a numărului plachetelor (8). Coagulopatia care se instalează în fibrinolizele acute primare, datorită diminuării fibrinogenului și a altor factori ai coagulării, este în general mai puţin severă, comparativ cu aceea care succedă coagulării intravasculare diseminate.

Diferenţele dintre cele două tipuri principale de coagulopatii, care pot determina sindroame de defibrinare, sînt redate în tabelul XI.

TABELUL XI

DIFERENŢELE DINTRE COAGULOPATIA DE CONSUM ŞI FIBRINOLIZA PRIMARĂ (MODIFICAT DUPĂ LARRIEU) (25)

Factor al coagulării sau test	**Coagulopatie de consum (fibrinoliză secundară)**	**Coagulopatie de distrugere (fibrinoliză primară)**
Număr de plachete	Diminuat	Normal sau uşor scăzut
Protrombină	Scăzută	Scăzută
Proaccelerină	Scăzută mult	Scăzută uşor
Globulină antihemofilică	Scăzută mult	Scăzută uşor
Factor Stuart-Prower	Scăzut	Scăzut
Fibrinogen	Scăzut	Scăzut
Liza euglobulinelor	Normală sau crescută	Crescută
Plasminogen	Scăzut	Scăzut
Produşii de degradare a fibrinei şi/sau fibrinogenului	Prezenţi	Prezenţi
Complexe solubile	Prezente	Absente
Antitrombină III	Scăzută	Normală

Sarcina este o stare fiziologică ce imprimă dereglări ale echilibrului fluido-coagulant. Astfel, hipersecreţiile hormonale specifice (cortizol, estrogeni), precum şi descărcările de factori tromboplastinici din placentă, lichidul amniotic şi uterul gravid modifică echilibrul fluido-coagulant al sîngelui, prin predominanţa factorilor coagulanţi, iar descărcările de activatori tisulari ai plasminogenului din uter — uterul fiind organul cel mai bogat în asemenea factori, a căror concentraţie scade progresiv în cursul sarcinii, ca urmare a eliberării lor în circulaţie sistemică — modifică discret echilibrul litic, în sensul activării activităţii fibrinolitice; este probabil ca la această modificare să participe şi placenta, care conţine un proactivator tisular al plasminogenului.

Pe acest fond fiziologic uşor dereglat, intervenţia unor factori care accentuează tendinţele hipercoagulantă şi fibrinolitică menţionate, poate determina dezechilibre grave fluido-coagulante şi litice, care se manifestă sub forma unor sindroame hemoragice extrem de grave. De cele mai multe ori, acestea sînt consecinţa unor coagulopatii de consum, succedate sau nu de fibrinoliză secundară, dar încă nu se poate afirma categoric că acesta este mecanismul exclusiv şi că, cel puţin uneori, sindroamele de defibrinare nu ar fi consecinţa unor fibrinolize primare.

Sindroamele de defibrinare se pot manifesta în cursul sarcinii, al travaliului sau imediat *post partum*, însoţind în special următoarele complicaţii ale sarcinii: decolarea prematură a placentei normal inserate *(abruptio placentae)*, emboliile de lichid amniotic, şocul septic, avortul septic, retenţia fătului mort în uter, eclampsia, hemoragiile grave *ante* sau *post partum*, stările de şoc de diverse etiologii, operaţia cezariană, travaliul prelungit dar uneori şi travaliul normal (10).

Decolarea prematură a placentei normal inserate (abruptio placentae), cauză de hemoragii grave şi de şoc hemoragic, se însoţeşte frecvent de un sindrom

Moldovan

de defibrinare acută cu o patogenie complexă. Hipofibrinogenemia, prezentă după diverşi autori în 5—100% din cazuri, asociată cu scăderi ale concentraţiei factorilor V, VII şi X şi ale numărului plachetelor sanguine, precum şi existenţa unor emboli fibrinoşi în plămînii şi rinichii pacientelor moarte prin această complicaţie au fost argumentele principale pe baza cărora s-a admis, de către majoritatea autorilor, că decolarea prematură a placentei determină sindromul hemoragic, ca urmare a unei coagulopatii de consum. Această coagulopatie este consecinţa descărcărilor de factori tromboplastinici tisulari din placentă şi decidua în circulaţia sistemică. Cît despre fibrinoliză, prezentă uneori la gravidele cu *abruptio placentae*, cei mai mulţi autori apreciază că este secundară coagulării intravasculare diseminate. Nu se exclude însă, ca mecanism suplimentar de agravare a sîngerării, intervenţia unei fibrinolize primare localizată la nivelul uterului — organ foarte bogat în activator profibrinolizinic. Unii autori au explicat coagulopatia de consum din decolarea prematură a placentei normal inserate prin consumul fibrinogenului şi al factorilor plasmatici ai coagulării la nivelul hematomului retroplacentar şi al infiltrării sanguine miometriale (uterul Couvelaire). Acest mecanism, deşi nu poate fi exclus, probabil că deţine obişnuit doar un rol secundar în patogenia defectului de coagulare.

Emboliile de lichid amniotic sînt complicaţii extrem de grave, dar foarte rare (1/80 000 de naşteri), care se instalează în timpul travaliului şi sînt grevate de o mortalitate ridicată (6—10% din mortalitatea maternă). Debutul sindromului este brutal şi constă în dispnee, cianoză şi şoc. Uneori, pacientele mor în cîteva minute, dar dacă supravieţuiesc acestui episod acut, la 40% se instalează un sindrom hemoragic caracterizat prin hemoragii uterine grave, chiar cataclismice. (37). Testele de laborator evidenţiază semnele tipice ale unei coagulări intravasculare diseminate, însoţită constant de o fibrinoliză secundară de intensitate variabilă. Prognosticul este extrem de grav, cele mai multe paciente mor, iar la necropsie se găsesc blocări ale capilarelor pulmonare prin trombi fibrinoşi şi, în vasele mai mari, embolii cu particule din lichidul amniotic (*vernix caseosa*, scuame epiteliale, meconiu, mucină, bilă). Embolii amniotice se mai găsesc şi în capilarele altor organe, dar de obicei sînt mici şi nu au importanţă patogenică.

În timpul sarcinii şi al travaliului normal nu se produc treceri de lichid amniotic în circulaţia maternă. Uneori însă, prin dilacerările venelor endocervicale în timpul dilataţiei colului, prin fisurile membranei corioamniotice sau prin rupturile segmentului inferior, lichidul amniotic ajunge în circulaţia maternă. S-a presupus că accidentele determinate de embolia amniotică se datoresc factorilor tromboplastinici prezenţi în lichid, dar lichidul filtrat, injectat intravenos, chiar în cantităţi mari, nu exercită efecte nocive (45). În schimb, lichidul nefiltrat determină o insuficienţă cardiopulmonară gravă, probabil datorită în special microemboliilor multiple pulmonare prin materialele particulate reţinute în filtrul pulmonar, sau, după unii autori, din cauza mucinei — constituent al meconiului. Cercetări efectuate la paciente moarte prin embolii de lichid amniotic au arătat că, deşi scuamele sînt prezente în vasele pulmonare în 80% din cazuri, ele reprezintă constituentul major al embolului doar în 20% din cazuri, iar în rest substanţa predominantă este mucina (32). Tendinţa hemoragică şi sîngerările uterine, uneori foarte grave, nu au primit încă o explicaţie satisfăcătoare, pentru că, deşi se admite că ar fi consecinţa unei coagulări intravasculare diseminate, la necropsia pacientelor moarte prin embolii amniotice nu s-au găsit depuneri intravasculare de fibrină, iar perfuzia de lichid amniotic filtrat nu modifică coagulabilitatea sanguină. Mai probabil apare ca tendinţa hemoragică să se datoreze fibrinolizinei sau unui anticoagulant heparinic.

Infecţiile genitale grave, care pot complica avortul incomplet (48) şi naşterea vaginală sau prin cezariană, se însoţesc adesea de şoc septic, în cadrul căruia evoluează un sindrom hemoragic prin coagulare intravasculară diseminată. Dintre cauzele acestor infecţii, cea mai frecventă şi mai gravă, întrucît reprezintă actualmente prima cauză a mortalităţii materne, este avortul septic, de obicei provocat. Aşa cum s-a menţionat la şocul septic, agenţii cauzali cei mai frecvent izolaţi în asemenea infecţii sînt germenii gram negativi, şi în special *Escherichia coli*, dar şi germenii gram pozitivi, hemolitici şi/sau anaerobi. Mecanismele coagulării intravasculare diseminate vor fi diferite, în funcţie de anumite particularităţi ale germenilor cauzali. Astfel, în infecţiile cu germeni gram-negativi, procesul ar fi analog cu un fenomen Sanarelli-Schwartzmann, care poate fi provocat la iepuri prin două injecţii de endotoxină de *Escherichia coli*, la 24 de ore interval, prima injecţie, cea „preparatoare", avînd rolul de a bloca sistemul reticulo-histiocitar, iar cea de a doua injecţie declanşînd şocul. Animalele gravide s-au dovedit mai sensibile la endotoxină, prezentînd manifestările fenomenului Sanarelli-Schwartzmann după o singură inoculare de endotoxină, particularitate care explică tendinţa specială pentru şoc septic şi defibrinare observată în timpul sarcinii. În avortul septic blocarea sistemului reticulo-histiocitar este realizată atît de endotoxine, cît şi de manevrele abortive, chiuretajul, influenţele hormonale etc., iar coagularea intravasculară diseminată este consecinţa unor acţiuni multiple şi complexe ale endotoxinelor, între care şi activarea factorului Hageman. În infecţiile genitale grave cu streptococi hemolitici şi *perfringens* coagularea intravasculară este datorată eliberării de factori tromboplastinici, consecutiv hemolizei intravasculare determinate de exotoxinele acestor germeni (11).

Retenţia prelungită în uter a fătului mort determină un sindrom subacut de defibrinare prin coagulare intravasculară. Urmărirea fibrinogenemiei materne după moartea intrauterină a fătului a arătat o scădere progresivă, lentă, însoţită şi de scăderi ale proaccelerinei, factorului antihemofilic A şi ale numărului de plachete. Pentru ca aceste modificări să fie suficient de intense încît să determine un defect de hemostază este necesar ca retenţia fătului mort în uter să dureze cel puţin trei-patru săptămîni, ceea ce obişnuit nu se întîmplă, deoarece oul mort este expulzat mai rapid, fie spontan, fie ca urmare a declanşării terapeutice a travaliului. Dacă însă evacuarea din uter a oului mort se face după acest interval, există pericolul unei grave hemoragii în momentul delivrenţei.

Defectul de hemostază în retenţia prelungită a fătului mort este consecinţa unei coagulări intravasculare intense, datorită factorilor tromboplastinici tisulari eliberaţi prin autoliza fătului, a deciduei şi a placentei (40). Dovada acestui mecanism a fost făcută prin evidenţierea prezenţei substanţelor procoagulante în sîngele matern, dar şi prin efectul util al heparinoterapiei, care corectează hipofibrinogenemia şi alterarea hemostazei. În schimb, administrarea acidului ε-aminocaproic (EACA) s-a dovedit ineficientă în corectarea sau controlul defectului de hemostază, dovedind neparticiparea fibrinolizei. Sursa substanţelor tromboplastinice este demonstrată de constatarea că după evacuarea uterului mecanismele hemostazei se normalizează spontan, fibrinogenemia revenind la normal în 24 de ore după naştere.

Eclampsia se însoţeşte de asemenea de coagulare intravasculară diseminată. Deşi, de obicei, nu există defecte majore de coagulare în gestoze, frecvent se produc peteşii, gingivoragii, hematurii şi eventual sîngerări din incizii chirurgicale; în diversele organe ale pacientelor moarte prin eclampsie se găsesc necroze hemoragice şi trombi fibrinoşi intravasculari (ficat, rinichi, creier, cord, suprarenale etc.), iar în sînge se constată trombopenie cu creşterea adezivităţii plachetare, depleţia unor factori ai coagulării, prezenţa unor produşi de degradare a fibrinei şi criofibrinogen, scăderea activităţii fibrinolitice şi creşterea inhibitorului urokinazei. Toate aceste constatări au fost socotite ca indicii ale unei coagulări intravasculare diseminate, determinată de eliberarea factorilor tromboplastinici din infarctele placentare, care sînt mai frecvente la gravidele cu gestoză. Nu se cunoaşte momentul intervenţiei procesului de coagulare intravasculară în evoluţia gestozelor tardive şi nici importanţa lui patogenică. Apare probabil că acest proces, răspunzător de leziunile morfopatologice din gestoze, intervine în faze evolutive mai tardive, efectul factorilor tromboplastinici tisulari fiind favorizat de vasospasmul generalizat, cu ischemie tisulară şi acidoză, leziunile endoteliale vasculare, hemoliza intensă, hemoconcentrare etc.

S-au mai descris sindroame de defibrinare în sarcini avansate, consecutiv unei coagulări intravasculare diseminate, în mola hidatiformă, în insuficienţa renală acută instalată consecutiv decolării premature a placentei, emboliilor de lichid amniotic, transfuziilor incompatibile, infecţiilor grave, necrozei acute a ficatului etc.

Trombozele — procese de coagulare intravasculară localizate la nivelul unor vase mari arteriale şi venoase — sînt complicaţii de temut ale sarcinii, deoarece pot provoca embolii cu un prognostic grav. Frecvenţa reală a tromboemboliilor în timpul sarcinii şi în *post partum* este greu de precizat, pentru că cele mai multe date provin din studii necropsice şi dau valori în mare discordanţă cu datele clinice. Pe baza statisticilor necropsice, frecvenţa trombozelor venoase *post partum* este apreciată la aproximativ 1 000 de naşteri, în timp ce statisticile clinice dau o frecvenţă a complicaţiilor tromboembolice de 1 la 270 de naşteri sau de 1,2% (12).

Trombozele obstetricale, la fel ca şi celelalte tipuri etiologice de tromboze, sînt clasificate obişnuit în două mari grupe, în funcţie de raportul trombului cu peretele vascular şi de consecinţele clinico-fiziopatologice:

— flebotrombozele, caracterizate prin prezenţa unui cheag endovascular lung, roşu, omogen, liber în lumenul vascular şi cu o bază de implantare redusă. Trombul nefiind obliterant, sîngele poate circula în jurul său şi, ca urmare, semnele clinice vor fi discrete, uneori chiar absente, dar prognosticul este rezervat, din cauza riscului de embolii prin fragmentarea cheagului;

— tromboflebitele, caracterizate prin aderarea aproape totală a cheagului la peretele vascular, care prezintă semne de inflamaţie acută; uneori, lumenul vascular dispare, trombul fiind obliterant, şi de aceea semnele clinice sînt mai severe, dar trombul nu are tendinţa a se fragmenta, ci de a se organiza (4).

Mai recent (2), complicaţiile tromboembolice ale sarcinii au fost împărţite în superficiale şi profunde, avînd în vedere localizarea şi manifestările lor clinice.

Tromboflebitele superficiale au în timpul sarcinii o frecvenţă de 0,05% sau chiar mai puţin; ele constau din trombozarea unei vene varicoase neînsoţită de manifestări generale şi au un prognostic bun, deoarece se complică cu embolii doar în proporţie de aproximativ 1 la 500 de cazuri.

Tromboflebitele profunde pot apărea atît *ante* cît şi *post partum*, dar au o frecvenţă de cinci-zece ori mai mare după naştere. *Ante partum*, riscul acestor complicaţii este mai mare la gravidele anemice, la cele cu tromboflebite prealabile sau cu insuficienţă venoasă cronică, la cele peste 35 de ani, la obeze şi la cele care necesită o imobilizare prelungită din diverse cauze. *Post partum*, riscul este crescut în special la pacientele care au avut o naştere traumatică, la cele care au suferit o cezariană, la cele cu hemoragii abundente *intra* şi *post partum*, la deshidratate, la cele care primesc estrogeni sintetici pentru sistarea lactaţiei şi mai ales la cele infectate.

Tromboflebitele profunde se împart, la rîndul lor, în trei tipuri:

a) tipul obstructiv, cunoscut sub aspectul clasic de *flegmatia alba dolens*, iar cînd se adaugă şi un spasm arterial reflex, cu cianoză consecutivă, ca *flagmatia cerulea dolens*, este caracterizat printr-un tromb aderent, ocluziv şi de aceea pericolul de embolii, deşi existent, este redus;

b) tipul nonobstructiv pune mari dificultăţi de diagnostic, din cauză că manifestările locale şi generale sînt obişnuit discrete şi de aceea în peste 50% din cazuri prima manifestare a trombozei venoase este embolia pulmonară. În perioada *ante partum*, diagnosticul poate fi stabilit numai pe baza semnelor clinice, deoarece tehnicile radiologice şi radioizotopice sînt periculoase pentru făt; în *post partum* se poate recurge însă la flebografia ascendentă şi la utilizarea fibrinogenului marcat cu ^{125}I, care se concentrează în cheagul în formare, metode care precizează diagnosticul şi permit localizarea trombului;

c) tromboflebita septică, localizată la nivelul venelor care drenează uterul şi în special în vena ovariană, care colectează sîngele din partea superioară a uterului şi sinusurile sediului placentar, este o descoperire frecventă la necropsia pacientelor moarte prin infecţie puerperală, fiind considerată chiar ca un element component al acestei grave complicaţii a lăuziei. Procesul trombotic începe la nivelul sinusurilor venoase uterine şi apoi se extinde ascendent pînă în venele hipogastrice şi chiar deasupra acestora. Trombul fiind aderent nu se poate rupe, dar din el se desprind mici fragmente septice care sînt antrenate în curentul sanguin, determinînd multiple microinfarcte septice în plămîn, rinichi, valvulele cardiace etc.

Pericolul major al trombozelor venoase *ante* sau *post partum* rămîne cel al emboliilor pulmonare, care constituie încă una dintre cauzele importante ale morţii materne. Această gravă complicaţie, care este mult mai frecventă în *post partum*, se instalează, în majoritatea cazurilor, în primele două săptămîni, dar s-au descris embolii masive pînă la şase săptămîni după naştere. În aproximativ trei sferturi din cazuri, emboliile pulmonare nu sînt precedate de o tromboză prealabilă, manifestă clinic. Frecvenţa emboliilor pulmonare variază după autori între 1/2 700 şi 1/7 000 de naşteri, fiind însă mai mare la pacientele cu risc crescut, din categoriile menţionate anterior.

Patogenia tromboemboliilor obstetricale, ca dealtfel şi a celorlalte tipuri etiologice, este încă insuficient înţeleasă. Conform explicaţiei dată de Virchow cu mai bine de un secol înainte tromboza vasculară este consecinţa unei triade de alterări care afectează peretele vascular, fluxul sanguin intravascular şi compoziţia sîngelui circulant. Alterările peretelui vascular apar a fi fundamentale, în timpul sarcinii fiind consecinţa stazei cu hipoxie consecutivă, determinată de compresiunea exercitată de uterul gravid şi de încetinirea fluxului venos ascendent, din cauza cantităţii mari de sînge descărcat în colectorul principal de către venele uterine; în *post partum*, leziunile peretelui venos sînt în special consecinţa infecţiilor, deoarece, aşa cu s-a menţionat, procesul trombotic începe de la nivelul sinusurilor venoase uterine infectate cu streptococi anaerobi, oaspeţi fiziologici ai vaginului. Nu se cunosc încă mecanismele prin care peretele vascular lezat stimulează formarea trombului plachetar. Dacă ipoteza unei atracţii electrostatice pasive a plachetelor încărcate negativ de către endoteliul lezat, a cărui încărcătură electrică devine pozitivă, nu mai poate fi susţinută pentru că nu explică de ce nu sînt atrase şi celelalte elemente figurate sanguine, în schimb nu se poate respinge, dar nici nu sînt dovezi suficient de concludente pentru admiterea ipotezei eliberării din celulele lezate a unui „mesager" chimic (probabil ADP) sau a ipotezei conform căreia prin pierderea endoteliului se eliberează substanţe care lezează plachetele (probabil colagenul). Chiar dacă se admite vreuna din aceste ipoteze, rămîne să se precizeze care este mecanismul biochimic care stimulează în continuare depunerea de plachete, după ce stimulul iniţial a dispărut. Alterarea fluxului sanguin, alt element al triadei virchowiste, apare a deţine de asemenea un rol important în patogenia trombozelor obstetricale, dar problema încă în discuţie este dacă alterarea fluxului constă în stază sanguină, aşa cum susţin autorii mai vechi, sau în instalarea unui flux tulburent sau alterat, aşa cum au demonstrat cercetări mai recente de reologie sanguină. În sfîrşit, ultimul element al triadei — alterarea compoziţiei sîngelui şi în special a coagulabilităţii sale — poate fi invocat în patogenia trombozelor obstetricale instalate *ante partum*, cînd există într-adevăr o hipercoagulabilitate sanguină, dar nu şi pentru trombozele apărute în *post partum* — de fapt cele mai frecvente — cînd echilibrul fluido-coagulant sanguin s-a normalizat sau chiar s-a deplasat în sens opus. S-a adus ca o explicaţie a acestei constatări decalajul în timp între producerea şi manifestarea clinică a procesului tromboembolic. Această explicaţie este însă valabilă numai pentru tromboemboliile apărute în primele zile *post partum*, cînd o serie de influenţe legate direct de naştere menţin încă hipercoagulabilitatea (descărcarea de factori tromboplastici utero-placentari, durerea, emoţiile, hemoragia, deshidratarea, infecţia etc.). Dar explicaţia nu mai are valoare pentru complicaţiile tromboembolice instalate la cîteva zile după naştere, cînd aceşti factori şi-au epuizat acţiunile.

Din datele menţionate reiese că mecanismele de producere a trombozelor obstetricale sînt încă obscure, pentru că „înţelegerea procesului trombotic este încă la fel de primitivă ca şi aceea a procesului coagulării acum 50 de ani" (16).

Bibliografie selectivă

1. ALESSANDRESCU DAN (sub red.) — Biologia reproducerii umane, Ed. medicală Bucureşti, 1976.
2. BARBER H.K., GRABER E.A. — Surgical disease in pregnancy, Ed. W.B. Saunders, Philadelphia-London-Toronto, 1974.
3. BIESENSKI J.J., MOORE H.C. — *J. clin. Path.*, 1958, *2*, 306.
4. BIGGS ROSEMARY, MACFARLANE R.G. — Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1972.
5. BONNAR J., PRENTICE C.R., MCNICOL G.P., DOUGLASS A.S. — *Brit. med. J.*, 1970, *II*, 564.

6. CASTALDI C.A., HOCKING D.R. — Haemopoiesis and coagulation. În vol: „Human reproduction physiology“ (sub red. Sherman R.P.), Blackwell Scientific Publications, London, 1972, 664.
7. CONLEY C.L., RATNOFF O.D., HARTMANN R.C. — *Bul. Johns Hopk. Hosp.*, 1951, *88*, 402.
8. CORNU P. — În vol.: „Progrès en obstétrique“ (sub red. Varangot J.), Ed. Flammarion, Paris, 1970.
9. CRAINIC-KOTLAR KARIN — Studiu experimental al modificărilor echilibrului fluido-coagulant în sîngele emergent intern. Lucrare de diplomă, I.M.F. Bucureşti, 1961.
10. DUMITRU I. — *Obstet. şi Ginec.*, 1976, *24*, 1, 1.
11. DUMONT M., LANSAC J., BERNARD CH., GAJA R. — *Gynec. and Obstet.*, 1975, *70*, 1, 109.
12. EASTMAN N.I., HELLMAN L.M. — Williams obstetrics, ed. a XIII-a, Appleton Century Crofts, Baltimore, 1966.
13. ESNOLF M.P., MACFERLANE R.G. — *Advanc. Enzymol.*, 1968, 30, 255.
14. FARBISZEWSKI R., SKRZYDELEWSKI Z. — *Haematologia*, 1970, *4*, 187.
15. FOX H. — The pathology of maternal death. În vol.: „Postgraduate obstetrical and gynaecological pathology“ (sub red. Fox H. şi Langley F.A.), Pergman Press, Oxford-New York-Toronto-Sidney-Braunschweig, 1973, p. 43
16. HAMPTON J.R., MITCHELL J.R. — Trombosis. În vol.: „Human blood coagulation“ (sub red. Biggs Rosemary), Blackwell Scientific Publications, Oxford-London-Edinburgh, 1972.
17. HEDNER U., ASTEDT B. — *Acta obstet. gynaec. scand.*, 1971, *50*, 99.
18. HEYS R.F. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1966, *73*, 205.
19. HILL C., TAYLOR J.J. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1968, *75*, 453.
20. HYTTEN F.E., LEITCH ISABELLA — The physiology of human pregnancy, Blackwell Scientific Publications, Oxford-London-Edinburgh, 1971.
21. HYTTEN F.E., LIND T. — Paramètres biologiques de la grossesse. Ciba-Geigy Ltd., Basel, 1974.
22. ISRAELS M.C., LEMPERT H., GILBERTSON E. — *Lancet*, 1951, *1*, 1 375.
23. JURGENS J., STEIN F. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1954, *84*, 346.
24. KAWANO T., MARIMOTO K., UEMURA Y. — *Nature*, 1968, *214*, 253.
24b. KLEINER G.L., MERSKEY C., JOHNSON A.J., MARANS W.B. — *Brit. J. haematol.*, 1970, *19*, 159.
25. LARRIEU J.M. — Acta de l'Institut d'anesthésiologie, vol. XVII, Librairie Arnette, Paris, 1968—1969.
26. MACFARLANE R.G. — The reactions of the blood to injury. În vol.: „General pathology“ (sub red. Lord Florey), ed. a IV-a, Ed. Lloyd-Luke, London, 1970.
27. MACINTOSH D.M., KYOBE J. — *Lancet*, 1966, *II*, 874.
28. MARGULIS R.R., LUZADRE J.H., HODGKINSON C.P. — *Obstet. and Gynec.*, 1954, 3, 487.
29. MASURE R., SCHOCKAERT J.A. — *Gynaecologia (Basel)*, 1954, *138*, 75.
30. NILSSON L.M., KULLANDER S. — *Acta obstet. gynaec. scand.*, 1967, *46*, 286.
31. NOSSEL H.L., LANZKOWSKY P., LEVY S., MIBASHAN R.S., HANSEN J. — *Thrombos. Diathes. haemorrh.*, 1966, *16*, 185.
32. PETTERSON E.P., TAYLOR H.B. — *Obstet. and Gynec.*, 1970, *35*, 787.
33. POLLER L. — Intravascular coagulation disorders in obstetrics and gynaecology. În vol.: „Postgraduate obstetrical and gynaecological pathology“, Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sidney-Branschweig, 1973.
34. POLLER L., PRIEST C.M., THOMSON J.M. — *Brit. med. J.*, 1969, *4*, 273.
35. RATNOFF O.D., HOLLAND T.A. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1959, *75*, 626.
36. RATNOFF O.D., VOSBURGH G.J. — *New Engl. J. Med.*, 1953, *247*, 970.
37. REID D.E., WEIMER A.E., ROBY C.C., DIAMOND L.K. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1953, *66*, 500.
38. RENAUD R., GANDAR R., BRETTES J.P., BOCK A. — Modifications générales de l'organisme maternel au cours de la grossesse, Encycl. méd.-chir., Paris, 9—1975, Obstétrique, 5 008, A-10.
39. SHAPER A.G., KEAR J., MACINTOSH D.M., KYOBE J., NIAMA D. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1968, *75*, 433.
40. SKIPETOV V.D. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 1, 12.
41. STUDD J.W., BLAINEY J.D., BAILEY D.E. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1970, *77*, 42.

42. ŞUTEU I., BĂNDILĂ TR., CAFRIŢĂ A., BUCUR A., CÎNDEA V. — Şocul, Ed. militară, Bucureşti, 1973.

43. TEODORESCU-EXARCU I. — Agresologia chirurgicală generală, Ed. medicală, Bucureşti, 1968.

44. TEODORESCU-EXARCU I. — Reacţia hemostatică. În vol.: „Patologie biochimică" (sub red. I. Teodorescu-Exarcu), Ed. medicală, 1974, p. 720.

45. TEODORU G.C., DUMITRESCU ANCA, PESCARU ECATERINA, TEODORESCU-EXARCU I. — *Obstet. şi Ginec.*, 1965, *13*, 4, 319.

46. TODD M.E., THOMPSON J.H., BOWIE E.J., OWEN C.A. — *Proc. Mayo Clin.*, 1965, *40*, 370.

47. VAN CREVELD S., KLOOSTERMAN G.J., MOCHTAR I.A., KOPPE J.G. — *Biol. Neonat.*, 1962, *4*, 379.

48. VINŢI D., MANASIA M., CRÎSNIC I., CUCUIANU N. — *Obstet. şi Ginec.*, 1976, *24*, 3, 251.

49. WOODFIELD D.G., COLE S.K., ALLAN A.G.E., CASH J.D. — *Brit. med. J.*, 1968, *4*, 665.

Respiraţia

Sarcina necesită intensificarea schimburilor respiratorii pentru satisfacerea necesităţilor metabolice crescute datorită prezenţei fătului — organism în continuă creştere, cu procese metabolice intense — şi creşterii metabolismului matern. Pentru realizarea acestor sarcini sporite, din săptămînile a opta—a noua de sarcină, sistemul respirator matern suferă o serie de modificări adaptative morfofuncţionale, care, împreună cu modificările sistemului circulator şi ale celui sanguin, vor asigura aportul de O_2 şi eliminarea de CO_2, în concordanţă cu necesităţile organismului (1).

Modificările morfo-funcţionale toracice din cursul sarcinii menţin funcţionalitatea pulmonară, în condiţiile în care uterul, devenit abdominal, împinge în sus bolta diafragmatică. Examenele radiologice au precizat că la sfîrşitul sarcinii diafragmul este ridicat cu aproximativ 4 cm şi, cu toate acestea, excursiile sale în cursul respiraţiei sînt amplificate, atît în poziţie verticală, cît şi culcat, ajungînd la termen la 5,6 cm de partea dreaptă şi 6,1 cm de partea stîngă, iar la opt-zece zile *post partum* diminuînd la 4,7 şi, respectiv, 4,6 cm (Möbius). Această mobilitate crescută a diafragmului se datorează atît scăderii tonusului musculaturii abdominale (23), cît şi lărgirii cuştii toracice, a cărei circumferinţă se măreşte cu 6 cm, prin creşterea cu 2—3 cm a diametrului transversal al orificiului inferior, ca urmare a orizontalizării coastelor şi a desfacerii unghiului xifoidian, de la 70° la începutul sarcinii la 105° la termen. Aceste modificări, care apar înainte de a fi început să se exercite presiuni mecanice de către uterul gravid, au fost atribuite influenţelor hormonale şi poate şi relaxinei (17). Diversele modificări ale cuştii toracice şi ale diafragmului au ca rezultat schimbarea tipului respirator al gravidei, care devine predominant diafragmatic.

Modificările funcţionale ventilatorii din cursul sarcinii au fost mult studiate prin diverse metode şi, de aceea, compararea rezultatelor obţinute de diverşi autori întîmpină uneori foarte mari dificultăţi (28).

Mecanica ventilaţiei

Respiraţia pulmonară reprezintă un transfer de molecule gazoase între două fluide în continuă mişcare (aerul alveolar şi sîngele capilar), separate printr-o membrană permeabilă, proces care decurge potrivit legilor difuziunii şi duce la echilibrarea presiunilor parţiale ale gazelor din cele două medii. Mecanismele fundamentale, în corelație dinamică permanentă care condiționează schimburile respiratorii, în funcție de necesitățile organismului, sînt:

— ventilația—reîmprospătarea aerului alveolar, a cărui compoziție se modifică permanent ca urmare a schimburilor gazoase alveolo-capilare;

— perfuzia— aportul și circulația continuă a sîngelui venos prin capilarele pulmonare și

— difuziunea — transferul gazelor dintr-un mediu în altul conform gradientelor presiunii lor parțiale.

Ventilația pulmonară

Ventilația pulmonară a fost cel mai mult studiată la gravide, sub aspectul volumelor pulmonare statice, care definesc condițiile structurale ale gravidei în cadrul cărora se desfășoară reîmprospătarea aerului alveolar, al capacității ventilatorii, care reprezintă posibilitatea maximă de a mobiliza rapid aerul ce ventilează plămînii, al distribuției intrapulmonare a aerului inspirat și al proprietăților mecanice ale plămînilor (8).

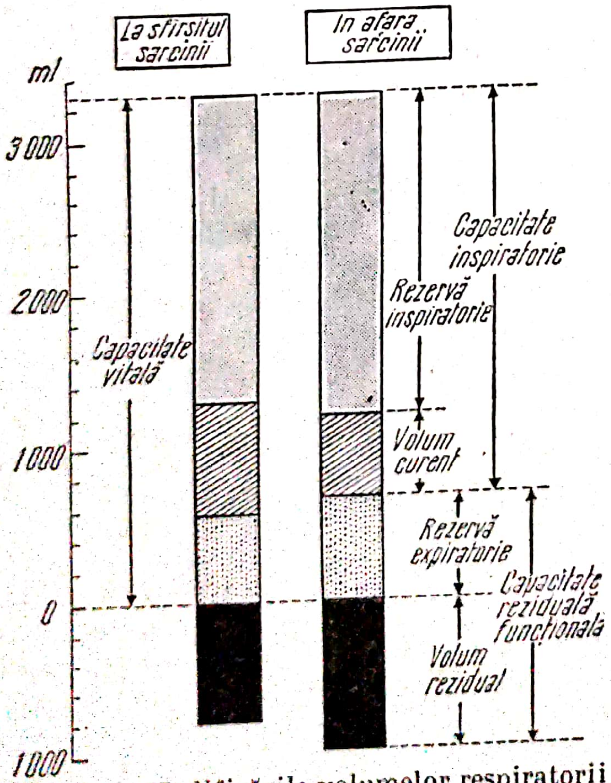


Fig. 45 — Modificările volumelor respiratorii în cursul sarcinii normale (reprodusă după F.E. Hytten și Isabella Leitch).

Volumele pulmonare statice sînt: capacitatea vitală, volumul rezidual și capacitatea pulmonară totală.

Capacitatea vitală (C.V.) — volumul maxim de aer care poate fi eliminat printr-o expirație maximă care urmează unei inspirații maxime — se pare că nu se modifică în cursul gravidității, nici în ortostatism și nici în decubit dorsal (6). Un număr redus de autori au obținut atît creșteri (29, 11), cît și scăderi ale capacității vitale (26) în cursul sarcinii. Un studiu mai recent (16) găsește valorile cele mai coborîte ale C.V. în săptămînile a 24-a—a 28-a de sarcină, diferențele față de negravide fiind însă nesemnificative (Fig. 45). Aceste rezultate variate se datoresc diferențelor de vîrstă, paritate și greutate ale gravidelor studiate. Deși C.V. nu pare a suferi modificări importante în cursul sarcinii, componentele sale, și anume volumul curent (Vt), volumul inspirator de rezervă (V.I.R.) și volumul expirator de rezervă (V.E.R.), prezintă variații cantitative mari.

Volumul curent — cantitatea de aer inspirată și expirată în cursul unei respirații obișnuite — crește progresiv, începînd din luna a treia pînă la termen, ajungînd la valori cu aproximativ 100—200 ml (40%) superioare celor de la negravide (Fig. 45) (6, 31). Volumul inspirator de rezervă crește în sarcina avansată, grație creșterii dimensiunilor cuștii toracice și mobilității diafragmului. Volumul inspirator de rezervă, împreună cu volumul curent, alcătuiesc capacitatea inspiratorie (C.I.), care în lunile a șasea-a șaptea de graviditate este mai mare cu aproximativ 120 ml (5%) față de valorile de la negravide (6). În schimb, volumul expirator de rezervă scade cu aproximativ 100 ml (15%) în a doua jumătate a sarcinii, atingînd valorile cele mai scăzute în săptăminile a 24-a—a 48-a de sarcină. Scăderea V.E.R. se datoreşte creşterii Vt şi, deoarece C.V. nu se modifică, înseamnă că la sfîrşitul unei expiraţii obişnuite plămînul gravidei este mai colabat şi are mai puţin aer comparativ cu plămînul femeii negravide.

Volumul rezidual (V.R.) — cantitatea de aer care rămîne în plămîni după o expiraţie maximă — este scăzut în sarcina la termen cu aproximativ 20% faţă de valorile postnatale (6), iar capacitatea reziduală funcţională (C.R.F.), constituită din volumul expirator de rezervă şi volumul rezidual, scade progresiv în cursul sarcinii, ca urmare a scăderii proporţionale a ambelor volume constitutive, ajungînd la termen la valori cu aproximativ 295 ml (18%) inferioare celor de la negravide (Fig. 45) (6, 12). Diminuările ambelor volume respiratorii, care se datoresc ridicării diafragmului, încep pe la mijlocul sarcinii, ating valorile cele mai scăzute în săptămînile a 26-a—a 28-a (16) şi au ca rezultat diluţia aerului curent într-o cantitate mai redusă de aer alveolar, creîndu-se condiţii mai bune pentru schimburile gazoase.

Capacitatea pulmonară totală (C.P.T.) — volumul de aer conţinut în plămîni la sfîrşitul inspiraţiei maxime şi constituit din C.V. + V.R. — deşi nu a fost cercetată pînă acum, pe baza valorilor menţionate anterior, este diminuată.

Capacitatea ventilatorie este investigată atît prin minut-volumul ventilator de repaus, cît şi prin testele funcţionale care informează asupra posibilităţilor de a creşte ventilaţia la efort (volumul expirator maxim pe secundă, volumul inspirator maxim pe secundă, ventilaţia maximă, indicele Tiffeneau).

Debitul ventilator de repaus — volumul de aer ventilat într-un minut în condiţii de ventilaţie spontană în repaus — creşte progresiv în cursul sarcinii, ajungînd la termen la valori superioare cu aproximativ 3 l/min. (42%) celor din *post partum* (6). Creşterea debitului ventilator de repaus se datorează mai puţin creşterii frecvenţei respiraţiilor, care probabil că nu se modifică în cursul sarcinii (17), fiind consecinţa, în special, a creşterii volumului curent.

Cercetările efectuate la gravide au precizat că hiperventilaţia se instalează precoce în cursul sarcinii, precedînd deci creşterea consumului de O_2, şi este superioară necesarului de O_2, ceea ce denotă că se realizează prin mecanisme care modifică reactivitatea centrilor nervoşi care reglează respiraţia. Faptul că hiperventilaţia este prezentă şi în faza luteală a ciclului menstrual normal (14) şi constatarea că injectarea intramusculară de progesteron stimulează ventilaţia alveolară, atît la normali, cît şi la emfizematoşii hipercapnici (30), au dus la admiterea ipotezei că hiperventilaţia din cursul sarcinii este consecinţa excesului de progesteron (7), care acţionează, fie prin efect direct asupra neuronilor centrului respirator sau a celor hipotalamici, fie prin modificarea reactivităţii neuronilor chemoreceptori la stimulii fiziologici (Pco_2, Po_2, pH). Deoarece panta hiperventilaţiei este mai rapidă în sarcină, comparativ cu cea obţinută după injectarea de progesteron, unii autori admit că modificările nervos-centrale ale ventilaţiei în sarcină sînt rezultatul acţiunii conjugate a progesteronului cu estogenii.

Ca urmare a creşterii debitului ventilator de repaus şi a diminuării volumului rezidual, ventilaţia alveolară este crescută la sfîrşitul sarcinii cu aproximativ 70% faţă de valorile de la negravide, adică ajunge la valori aproape de două ori superioare creşterii debitului ventilator şi de patru ori mai mari faţă de consumul de O_2. Această ventilaţie alveolară crescută favorizează amestecul intrapulmonar mai rapid al aerului inspirat și prin aceasta hematoza.

Volumul expirator maxim pe secundă (V.E.M.S.) — volumul maxim de aer care poate fi expulzat din plămîni în timp de o secundă printr-o expirație forțată care urmează unei inspirații maxime — a fost considerat scăzut în cursul sarcinii, din cauza diminuării forței expiratorii, consecutiv ridicării diafragmului și scăderii presiunii expiratorii maxime, datorată diminuării tonusului musculaturii expiratorii de rezervă. Mai recent, s-a demonstrat însă că V.E.M.S. nu se modifică în cursul sarcinii (17, 26), rezistența la fluxul aerian fiind scăzută din cauza diminuării tonusului musculaturii netede a bronhiolelor.

Indicele Tiffeneau — volumul expirator maxim pe secundă, exprimat în procente din capacitatea vitală — nu se modifică în cursul sarcinii, avînd valori de 86% la începutul graviditășii și 85% la termen (18, 19).

Concluziile care rezultă din testele capacității ventilatorii sînt că gravida în repaus hiperventilează, proces care se realizează în special prin creșterea amplitudinii respirațiilor și, în același timp, își menține aproape nemodificată capacitatea de a mobiliza rapid aerul din plămîni.

Proprietățile mecanice ale plămînilor dețin o importanță fundamentală pentru aprecierea indirectă a influențelor structurale asupra funcționalității pulmonare, deoarece activitatea musculaturii respiratorii trebuie să învingă atît rezistențele elastice ale structurilor toraco-pulmonare, cît și rezistențele dinamice neelastice determinate de frecarea curentului de aer în căile aeriene și de frecarea țesuturilor între ele (8).

Rezistența elastică a structurilor toraco-pulmonare este definită fie prin *conductanța* pulmonară sau toracică — variația de presiune necesară pentru a modifica volumul plămînilor, respectiv, al cuștii toracice cu un litru, fie prin inversul ei — *complianța*, indice al ușurinței cu care se lasă destinse aceste structuri, definită ca variația de volum care se produce cînd presiunea intrapulmonară se modifică cu 1 cm apă. Măsurarea complianței pulmonare prin metoda balonașelor esofagiene nu a decelat modificări în sarcină (12). Această constatare este în contradicție cu opiniile mai vechi, potrivit cărora complianța s-ar modifica în sarcină, datorită reducerii volumului pulmonar și creșterii cantității de sînge din plămîni.

Rezistențele dinamice neelastice sînt investigate obișnuit prin determinarea rezistenței pulmonare la flux, indiciu al calibrului conductelor aeriene. În sarcină rezistența totală pulmonară a fost găsită diminuată cu 50% față de negravide (12, 26), datorită diminuării tonusului musculaturii netede bronșiolare, consecutiv excesului de progesteron. Cercetări mai noi (16) au evidențiat o creștere a rezistenței la flux în mijlocul sarcinii, cu mecanism încă neprecizat.

Rezistențele elastice toraco-pulmonare nemodificate, concomitent cu diminuarea rezistenței la fluxul aerian, favorizează circulația aerului prin căile aeriene și, prin aceasta, ventilația alveolară.

Distribuția intrapulmonară a aerului inspirat se determină prin concentrația N_2 în aerul alveolar, la sfîrșitul unei perioade de 7 min. de respirație în O_2 pur (8). Prin această metodă, în sarcinile mici s-au găsit valori de 0,60, iar în sarcinile la termen de 0,40, urmate de reveniri spre valorile obișnuite la cîteva săptămîni după naștere (6). Accelerarea timpului de amestec intrapulmonar este datorată atît hiperventilației, cît și reducerii capacității reziduale funcționale și demonstrează creșterea numărului de alveole bine ventilate.

Perfuzia pulmonară

Perfuzia pulmonară trebuie să se modifice în concordanță cu ventilația, pentru a se putea realiza intensificarea schimburilor respiratorii. Pe baza modificării debitului cardiac și a volumului sanguin, precum și a faptului că sîngele părăsește plămînii bine oxigenat, se poate presupune că perfuzia pulmonară crește în cursul sarcinii la un nivel adecvat hiperventilației (19).

Difuziunea gazelor respiratorii prin membrana alveolo-capilară

Difuziunea gazelor respiratorii prin membrana alveolo-capilară depinde de dimensiunile suprafeței de schimb și de permeabilitatea ei. În sarcină difuziunea O_2 prin membrana alveolo-capilară nu se modifică sau scade ușor, dar își menține capacitatea de a crește consecutiv unui efort (3).

Concluzia datelor menționate anterior este că modificările morfo-funcționale ale sistemului respirator din cursul sarcinii creează condițiile necesare pentru a se realiza o hiperventilație pulmonară, care, asociată creșterii perfuziei pulmonare și creșterii suprafeței alveolo-capilare de schimb, permite intensificarea schimburilor gazoase respiratorii, corespunzător necesităților organismului gravidei.

Schimburile gazoase respiratorii

Consumul de O_2

Cercetările asupra consumului bazal de O_2 în cursul sarcinii sînt criticabile, deoarece este extrem de dificil să se poată realiza la o gravidă, mai ales aproape de termen, condițiile de post, repaus și relaxare necesare pentru aceste determinări. Dealtfel, cele mai multe studii din literatură nu s-au efectuat pe un număr suficient de mare de gravide de-a lungul sarcinii, ci pe loturi mici, analizate transversal. Într-un studiu minuțios, efectuat de Hytten și Leitch, autorii ajung la concluzia că nu există nici un motiv ca activitatea metabolică a țesuturilor să fie crescută și, ca atare, plusul de O_2 necesar în timpul sarcinii este consumat de uterul gravid și de anexele sale (în special placenta), de stimularea unor activități funcționale materne (respirație, circulație etc.) și de făt, al cărui consum de O_2 nu este mai mare decît cel al mamei, pentru că fătul în uter nu trebuie să-și mențină prin mijloace proprii temperatura constantă (Fig. 46). Pe baza cal-

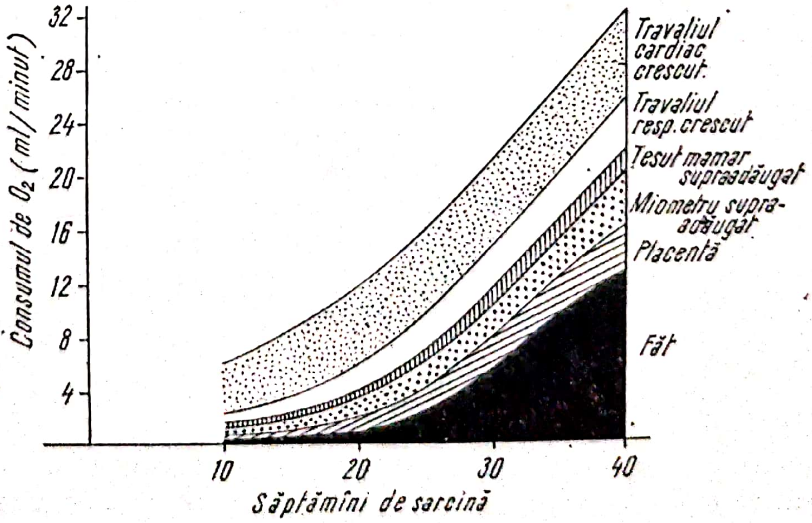


Fig. 46 — Componentele excesului de oxigen utilizat în timpul sarcinii normale (reprodusă după F.E. Hytten și Isabella Leitch).

culării nevoilor metabolice suplimentare, autorii ajung la concluzia că gravida în apropiere de termen are un consum maxim de O_2 de 32 ml/min., deci cu 15% superior față de consumul de O_2 la negravide. Acest surplus de O_2 poate fi cu ușurință furnizat țesuturilor grație modificărilor adaptative ale ventilației, hemodinamicii și volumului sanguin (17).

La nivel pulmonar schimburile de O_2 între aerul alveolar și sîngele din capilarele pulmonare se fac printr-o membrană alveolo-capilară, a cărei permeabilitate este nemodificată. Doar că, din cauză că tensiunea vaporilor de apă și Po_2 din aerul alveolar se mențin nemodificate, Po_2 va crește la valori superioare celor de la negravide, iar Po_2 din capilarele pulmonare va fi de asemenea ușor crescută în timpul sarcinii, din cauza scăderii extracției tisulare de O_2. La începutul sarcinii s-a găsit (24, 15) că diferența medie a volumului de O_2 a fost de 33 ml/l sînge, diferență care crește lent la 45 ml/l sînge aproape de termen. Această diminuare a extracției de O_2 de către țesuturi, prezentă în primele două trimestre ale sarcinii, se datorează creșterii debitului cardiac și cantității de Hb la valori comparativ superioare consumului bazal de O_2. Ca urmare a creșterii ușoare a gradientului de concentrație alveolo-capilară al O_2, în cursul sarcinii, P_{AO_2} este normal sau ușor superior normalului. În ultimul trimestru al sarcinii consumul crescut de O_2 și diminuarea debitului cardiac (cel puțin în decubit dorsal) determină creșterea diferenței arterio-venoase de O_2 și deci scăderea Pvo_2.

Transportul sanguin al O_2 se face în mică măsură dizolvat în plasmă (0,3 ml/100 ml plasmă la o P_{AO_2} de 100 mm Hg), cea mai mare parte fiind combinat labil cu hemoglobina, sub formă de oxihemoglobină. Deoarece 1 g Hb fixează 1,34 ml O_2, rezultă că sîngele femeii negravide, avînd 14,5 g Hb/100 ml, poate transporta, la o saturație totală, aproximativ 19,5 ml O_2, sub formă de oxihemoglobină, la care adăugînd cei 0,3 ml dizolvați în plasmă, rezultă o cantitate totală de aproximativ 20 ml O_2/100 ml sînge. În sarcina la termen, concentrația Hb fiind de aproximativ 11—12 g/100 ml sînge, capacitatea de transport a sîngelui sub formă de oxihemoglobină scade la 15—16 ml O_2/100 ml sînge. Această scădere este compensată însă prin creșterea volumului globular total, în medie cu 250 ml (18%), ceea ce înseamnă o ușoară depășire a consumului suplimentar de O_2, care este de 15%, mica diferență fiind răspunzătoare pentru ușoara reducere a diferenței arterio-venoase menționată anterior.

Producerea de CO_2

Determinările producției de CO_2 sînt și mai dificile, dar și mai greu de interpretat, deoarece CO_2 rezultat din reacțiile metabolice este în parte depozitat în sînge sub formă de bicarbonat și alți compuși. Ca urmare, determinările eliminărilor pulmonare de CO_2 pe perioade reduse trebuie să țină seama și de aceste cantități de CO_2 stocate sau eliberate din depozite.

Presiunea parțială a CO_2 în aerul alveolar (P_{ACO_2}) este diminuată încă din stadii precoce de sarcină, ca urmare a hiperventilației. Astfel la sfîrșitul trimestrului al doilea, P_{aCO_2} a fost în medie de 30,9 mm Hg și s-a menținut la aceste valori pînă după naștere, în timp ce la negravide valorile au fost de 37,3 mm Hg (4). Aceeași scădere a P_{CO_2} este prezentă și în sîngele arterial. În sînge, CO_2 este transportat doar într-o proporție redusă sub formă de soluție, în plasmă, cea mai mare parte fiind prezentă sub forma unor combinații chimice labile și anume bicarbonații (de Na în plasmă şi de K în eritrocite) şi compuşii carbaminici (combinaţii cu proteinele plasmatice şi cu Hb). Prin migraţia Cl^-, care se schimbă cu HCO_3^- — din eritrocite, la nivelul capilarelor, creşte în sînge concentraţia acceptorilor de H^+ (HCO_3^-) şi se instalează o alcaloză respiratorie compensată. Ca urmare, pH arterial se menţine la valori de aproximativ 7,40, la fel ca în afara gravidităţii, iar pH venos creşte la 7,38, faţă de 7,35 în afara sarcinii. În ultimul trimestru de sarcină, valorile medii ale Pao_2 sînt de 30—32 mm Hg (faţă de 37,3 la negravide), bicarbonaţii standard 21,2 mEq/l şi deficitul de baze 3,5 mEq/l. Deci, în sarcină există o alcaloză respiratorie compensată (22), datorită hiperventilaţiei, excreţia renală de HCO_3^- fiind diminuată, pentru a menţine nemodificat pH.

Reducerea $Paco_2$ este menţinută în tot cursul sarcinii prin mecanismul hiperventilaţiei, controlat de excesul de progesteron, probabil asociat cu excesul de estrogeni (32). Scăderea $Paco_2$ maternă apare a fi utilă pentru făt, care, graţie gradientului crescut, poate elimina mai uşor CO_2, pe care îl produce. Pentru organismul matern, însă, hipocapnia are efecte dereglante asupra echilibrului electrolitic şi anume, în condiţiile menţinerii pH, scad bicarbonaţii plasmatici şi, consecutiv, scad şi natremia şi osmolaritatea plasmatică. Aceste dereglări, la rîndul lor, trebuie să solicite alte adaptări, printre care modificarea răspunsului osmoreceptorilor la hipoosmolaritatea lichidelor extracelulare. Tot ca o consecinţă a scăderii $Paco_2$ trebuie considerată şi dispneea, o tulburare frecvent întîlnită la gravide, mai ales în stadii precoce de dezvoltare a sarcinii. Dacă în condiţii obişnuite respiraţia este un proces automat, inconştient şi nu se modifică semnificativ nici după un efort moderat, la gravidă nevoia de a respira devine conştientă, nu atît cu ocazia unui efort, cît mai ales în repaus. Dispneea gravidelor nu se datoreşte vreunei cauze care alterează ventilaţia pulmonară şi nici diminuării concentraţiei sanguine a Hb, ci reducerii $Paco_2$. În condiţii obişnuite senzaţia de dispnee apare cînd se creează o discordanţă între răspunsul ventilator şi necesităţile organismului. Dar în sarcină există o hiperventilaţie şi cu toate acestea ventilaţia apare a fi neadecvată necesităţilor. Recent s-a susţinut că gravida, pentru a menţine un $Paco_2$ scăzut, trebuie să depună un efort adaptativ susţinut, care poate determina tulburări la nivelul centrilor superiori care reglează respiraţia (5). S-a arătat, în acest sens, că la un lot de gravide supus unui efort fizic dispneea a apărut cînd P_{ACO2} era cel mai scăzut şi a fost mai intensă la acele femei la care, înainte de sarcină, P_{ACO2} era mai ridicat. Din aceste cercetări s-a tras concluzia că dispneea apare la gravide ca urmare a neacomodării lor la tensiuni scăzute de CO_2 (13) şi este caracteristică mai ales acelor gravide care au o sensibilitate mult crescută a centrilor nervoşi la modificările P_{CO2}.

Modificările ventilaţiei pulmonare în timpul naşterii

Sub efectul durerii şi al anxietăţii şi în lipsa administrării analgeticelor, dilataţia şi expulzia produc o creştere semnificativă a ventilaţiei pulmonare, evidenţiată prin creşterea frecvenţei respiraţiilor, a debitului ventilator şi a ventilaţiei alveolare pe minut. Hiperventilaţia alveolară, pe de o parte, asigură necesarul de O_2, care într-un travaliu normal creşte la valori asemănătoare celor ale unui efort fizic moderat, iar într-un travaliu rapid, la valori similare celor dintr-un efort muscular intens şi, pe de altă parte, elimină CO_2 în exces, contribuind la scăderea Pco_2 sanguin, care compensează tendinţa la acidoză metabolică intensă, mai ales la parturientele agitate şi la cele în inaniţie de cîteva ore (25).

Fiziopatologia respiraţiei la gravide

În condiţii fiziologice, funcţia respiratorie se adaptează perfect la necesităţile crescute metabolice din cursul sarcinii. Uneori însă afecţiuni preexistente sarcinii sau apărute în timpul ei pot compromite funcţia respiratorie, ajungîndu-se chiar la o insuficienţă respiratorie, care, în funcţie de veriga alterată în circuitul complex al gazelor respiratorii, poate fi pneumogenă, cardiogenă, anemică sau tisulară. În cadrul acestui subcapitol vom prezenta cîteva aspecte ale insuficienţei respiratorii pneumogene sau ventilatorii, celelalte tipuri de insuficienţă respiratorie fiind menţionate la capitolele respective.

O serie de afecţiuni acute sau cronice ale aparatului respirator, evoluînd concomitent cu sarcina, pot determina o insuficienţă respiratorie pneumogenă (I.R.P.), care, în funcţie de stadiul evolutiv, poate fi potenţială, latentă sau manifestă (Rossier). În ultimii ani s-a constatat o schimbare marcată în etiologia pneumopatiilor, prin eradicarea complicaţiilor pulmonare ale gripei şi poliomielitei şi prin scăderea masivă a frecvenţei bronşiectaziei, a abceselor pulmonare şi a altor complicaţii ale tuberculozei, a bronhopneumoniei. De asemenea, diagnosticul mai precoce şi tratamentele mai eficiente au crescut numărul pacientelor cu sechele pulmonare ale bolilor congenitale (anomalii scheletale, mucoviscidoză, a-γ-globulinemie etc.). care în perioada fertilă pot deveni active.

Pneumopatiile acute apar ca nişte complicaţii în cursul sarcinii şi pînă nu demult aveau o gravitate maximă, reprezentînd a doua cauză a mortalităţii materne. Infecţiile acute ale căilor respiratorii superioare, ceva mai frecvente la gravide comparativ cu negravidele, au pierdut mult din gravitate, odată cu lărgirea gamei antibioticelor. Dar nu trebuie uitat că peste jumătate din cazurile de gripă apărute în cursul sarcinii debutează ca un simplu „catar respirator", iar infecţiile puerperale cu streptococ hemolitic apar uneori la paciente care au avut la naştere o infecţie acută a căilor respiratorii. Pneumonia bacteriană a devenit o complicaţie mai puţin gravă a sarcinii, în schimb, pneumonia gripală îşi menţine încă prognosticul sumbru. Dealtfel, gripa continuă să fie una din complicaţiile cele mai redutabile ale sarcinii, gravidele fiind mai susceptibile la virusul gripal şi obişnuit făcînd forme clinice mai grave; de asemenea, deşi nu este încă ferm dovedit, nu se poate încă exclude rolul gripei în patogenia malformaţiilor congenitale.

Pneumopatiile cronice, prezente la aproximativ 10% din femeile apte de a avea copii, sînt importante pentru influenţele nocive pe care le pot exercita asupra mamei şi/sau a fătului, în măsura în care se însoţesc de alterări severe ale schimburilor respiratorii.

Insuficienţa ventilatorie prin pneumopatii cronice evoluează în două etape succesive, care trebuie bine delimitate, dată fiind gravitatea diferită a influenţelor pe care le exercită asupra sarcinii. Etapa compensată a insuficienţei ventilatorii este caracterizată prin menţinerea în limite normale a concentraţiei gazelor respiratorii sanguine, grație intervenției adaptative a travaliului cardiac și ventilator. În această etapă, scăderea rezervei pulmonare poate fi decelată doar prin examene paraclinice, în insuficiențele ventilatorii restrictive fiind suficientă determinarea capacității vitale, iar în cele obstructive avînd o valoare mai mare testele funcționale, dinamice (V.E.M.S. și C.V.M.). Trebuie subliniat că la pacientele cu insuficiență ventilatorie cronică obstructivă nu se poate stabili o corelație strictă între gradul alterării ventilației și hipoxemia arterială, ca în insuficiențele ventilatorii restrictive, din cauză că există decalaje importante între ventilația și perfuzia alveolară, ca urmare a influenței vasoconstrictoare a hipoxemiei și a acidozei asupra precapilarelor și postcapilarelor pulmonare.

Pe măsură ce se distruge o masă mai mare de parenchim pulmonar, cînd s-a ajuns la obliterarea a aproximativ două treimi din patul vascular, în ambele tipuri etiopatogenice de insuficiență ventilatorie (obstructivă și restrictivă) se instalează o hipertensiune arterială pulmonară și apoi cordul pulmonar cronic. Prognosticul hipertensiunii arteriale pulmonare diferă în funcție de tipul etiopatogenic al insuficienței ventilatorii; în insuficiențele obstructive cronice, deși hipertensiunea arterială pulmonară se instalează uneori precoce, printr-un tratament adecvat se pot obține adesea remisiuni, în timp ce în cifoscolioze sau în rezecții pulmonare prognosticul este de obicei sever.

Starea de graviditate apărută la o pacientă cu insuficiență ventilatorie cronică obstructivă sau restrictivă determină o suprasolicitare atît a ventilației, cît și a hemodinamicii, bine suportate obișnuit de gravidele cu pneumopatii cronice neînsoțite de hipertensiune pulmonară; în schimb, sarcinile la pacientele cu pneumopatii cronice însoțite de hipertensiune pulmonară sînt grevate de o mortalitate de peste 50% și de o frecvență ridicată a avorturilor și nașterilor premature.

Cele mai bine studiate sînt corelațiile dintre sarcină și insuficiența ventilatorie restrictivă. Astfel s-a constatat că se pot efectua lobectomii și chiar pneumonectomii la gravide fără influențe nocive pentru evoluția sarcinii, bineînțeles dacă nu intervin postoperator complicații pulmonare. De asemenea, s-a constatat că după asemenea operații pulmonare, dacă pacienta nu este dispneică în repaus sau la eforturi minime, sarcina nu este contraindicată, chiar atunci cînd capacitatea vitală este sub 1 400 ml (45% din valoarea ideală). Aceleași constatări au fost făcute și la gravidele cu pneumotorax bilateral parțial sau la acelea cu deformații toracice grave (cifoscolioze), la care, atunci cînd capacitatea vitală nu este sub 1 l, concentrația sanguină a gazelor respiratorii nu se modifică și sarcina evoluează normal (20). În toate aceste situații patologice compensarea respiratorie se obține prin creșterea frecvenței respirațiilor, deci a volumelor de aer ventilat, concomitent cu scăderea rezistenței la fluxul de aer prin căile respiratorii, mecanisme fiziologice într-o sarcină normală. Eficiența mecanismelor compensatorii într-o insuficiență ventilatorie restrictivă depinde în ultimă instanță de starea funcțională a plămînului restant și de gradul de alterare a mișcărilor toracelui.

Sarcinile la pacientele cu insuficiență ventilatorie obstructivă (bronșite cronice, bronșiectazie, scleroemfizem etc.) au, în mod obișnuit, un prognostic mai sever, deoarece, deși mecanismele sînt aceleași, creșterea frecvenței respirațiilor necesită un consum ridicat de energie, deci și de O_2 pentru că expirația (normal un proces pasiv) devine activă și se realizează printr-un efort muscular suplimentar. Dealtfel, sarcina este contraindicată în pneumopatiile cronice obstructive însoțite de hipoxemie și hipercapnie în repaus, pentru că provoacă decompensări circulatorii în travaliu sau *post partum*. Astmul bronşic şi sarcoidoza pulmonară nu influenţează evoluţia sarcinii şi nici nu sînt influenţate de aceasta (20, 27). Va fi necesară, însă, o grijă deosebită în terapia acestor afecţiuni în cursul sarcinii, mai ales în ceea ce priveşte terapia steroidică, pentru riscul său teratogen.

Sarcinile la paciente cu insuficienţă ventilatorie mixtă (restrictivă şi obstructivă) prin fibroză chistică (mucoviscidoză) imprimă o susceptibilitate crescută la infecţii pulmonare, caracterizate printr-o evoluţie accelerată şi invadantă. Tuberculoza pulmonară, care are la gravide o frecvenţă asemănătoare cu cea de la restul populaţiei, nu influenţează evoluţia sarcinii şi nici nu se agravează în timpul gravidităţii. Tratamentul antituberculos poate fi continuat la gravide, deşi unii autori susţin că streptomicina administrată cronic, mai ales în primul trimestru de sarcină, ar putea determina leziuni ale nervului acustic fetal, iar PAS ar provoca greţuri şi vărsături în primul trimestru de sarcină, acţiune de evitat mai ales la gravidele cu hiperemesis (20).

Efectele insuficienţei ventilatorii asupra fătului sînt datorate hipoxiei şi hipercapniei. Dar nu se poate preciza la ce grad de hipoxemie se instalează şi o hipoxie tisulară, deoarece cele mai multe paciente cu pneumopatii cronice şi hipoxemie arterială nu prezintă modificări ale raportului sanguin lactat/piruvat. Totul depinde de eficienţa mecanismelor compensatorii mobilizate pentru corectarea alterării schimburilor gazoase pulmonare, dar şi de eficienţa mecanismelor compensatorii uterine şi placentare. Apare însă ca un fapt dovedit că în prezenţa hipoxemiei şi a hipercapniei creşte frecvenţa naşterilor premature şi a copiilor subdezvoltaţi, probabil din cauza unei insuficienţe placentare cronice, dar nu s-a putut preciza dacă travaliul prematur este iniţiat de modificarea concentraţiei gazelor respiratorii sanguine sau de alţi factori încă necunoscuţi.

Bibliografie selectivă

1. ALESSANDRESCU DAN (sub red.) — Biologia reproducerii umane, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.
2. ASSALI N.S., BRINKMAN CH.R. — Pathophysiology of gestation, vol. I (Maternal disorders), Academic Press, New York — London, 1972.
3. BEDAL G.N., ADAMS R.W. — *J. clin. Invest.*, 1962, 41, 1 908.
4. BOURTELINE-JOUNG H., BOURTELINE-YOUNG E. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1956, 63, 509.
5. CAMPBELL E.I.M., HOWELL J.B. — *Brit. med. Bull.*, 1963, 19, 26.
6. CUGELL D.W., FRANK N.R, GALNSLER E.A., BADGER T.L. — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1953, 67, 558.
7. DÖRING G.K., LOESCHKE H.H., OCHWALDT B. — *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1950, 252, 216.
8. DUŢU ŞT. — În vol.: „Explorarea paraclinică" (sub red. Teodorescu-Exarcu I.), Ed. medicală, Bucureşti, 1970.
9. GAENSLAR E.A., PATTON W.E., VENTRACTEN J.M., BADGER T.L. — *Amer. Rev. Tuberc.*, 1953, 67, 55.
10. GALLAHER J.P., DOUGLAS L.H. — *Obstet. and Gynec.*, 1953, 2, 590.
11. GAZIOGLU K., KALTREIDER N.L., ROSEN M., YU P.N. — *Thorax*, 1970, 25, 445.
12. GEE J.B.L., SACKLER B.S., MULLEN J.E., ROBIN E.D. — *J. clin. Invest.*, 1967, 46, 945.
13. GILBERT R., ANCHINELOSO J.H. — *Amer. J. med. Sci.*, 1966, 252, 270.
14. GODLAND R.L., POMMERENKE W.T. — *Fertil. and Steril.*, 1952, 3, 394.
15. HAMILTON H.F. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1949, 56, 548.
16. HEIDENREICH O., FÜLGRAFF G., LAAF H., BALSHÜSEMANN E. — *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1969, 263, 439.
17. HYTTEN F.E., LEITCH Y. — The physiology of human pregnancy, ed. a II-a, Blackwell Scientific Publication, Oxford-London-Edinburgh, 1971.

18. IHRMAN K. — *Acta Soc. Med. upsalien.* 1960, 65, 147.

19. KRUMHOLZ R.A., ECHT C.R., ROSS J.C. — *J. Lab. clin. Med.*, 1964, 63, 648.

20. McCLLURE BROWN J.C., DIXON G. — Antenatal care, ed. a X-a, Ed. Churchill, London, 1970.

21. MÖBIUS W. — *Münch. med. Wschr.*, 1961, 103, 1 389.

22. NOVY M.J., EDWARDS M.J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1967, *99*, 7, 1 924.

23. OMATSU Y., KOBE J. — *Med. Sci.*, 1957, 27, 21.

24. PALMER A.J., WALKER A.H.C. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1949, 56, 537.

25. RENAUD R., GANGAR R., BRETTES J.P., BACK A. — Modifications générales de l'organisme maternel au cour de la grossesse. Encyclopédie médico-chirurgicale, Obstétrique, 5008, A-10, Paris, 1975.

26. RUBIN A., RUSSO N., GONCHER D. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1956, 72, 963.

27. SCHAEFER G., SILVERMAN F. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1961, 82, 182.

28. TEODORU C.G., ROTARU M. — *Obstet. şi Ginec.*, 1973, *22*, 6, 719.

29. THOMSON K.J., COHEN M.E. — *Surg. Gynec. Obst.*, 1938, 66, 591.

30. TYLER J.M. — *J. clin. Invest.*, 1960, 39, 34.

31. WIDLUND G. — *Acta obst. gynec. scand.*, 1945, 25, suppl. 1.

32. WILBRAND U., PORATH C., MATHAES P., JASTER P. — *Arch. Gynäk.*, 1959, 191, 507.

Schimburile respiratorii materno-fetale

Schimburile respiratorii care asigură fătului aportul de O_2 şi eliminarea de CO_2 au loc la nivelul placentei şi deţin o importanţă cu totul deosebită, deoarece întreruperea lor, chiar tranzitorie, pune în pericol viaţa fătului. Membrana placentară complexă, care separă circulaţia maternă de cea a fătului, a fost comparată cu membrana alveolo-capilară, cu care are atît asemănări, cît şi diferenţe.

Transferul transmembranal al gazelor respiratorii între compartimentul matern şi cel fetal se face prin difuziune simplă, fără consum de energie, pînă la egalizarea concentraţiilor de ambele feţe ale membranei de schimb (9).

Rata schimburilor gazoase la nivel placentar poate fi calculată prin ecuaţia de difuziune a lui Fick, simplificată (care nu include însă şi fluxul sanguin de o parte şi de cealaltă a membranei de schimb, factor de importanţă fundamentală pentru intensitatea schimburilor gazoase placentare):

$$\frac{Q}{T} = K \cdot A . \frac{P_1 - P_2}{D}$$

în care:

Q/T = cantitatea de gaz transferată pe unitatea de timp;
K = coeficientul de difuziune a gazului;
A = suprafaţa de schimb;
P_1 şi P_2 = presiunile parţiale ale gazelor în sîngele matern (P_1) şi în cel fetal (P_2);
D = grosimea membranei de difuziune.

Unii dintre factorii ecuaţiei Fick sînt puţin variabili, alţii însă pot suferi ample modificări adaptative, ori de cîte ori apare tendinţa de alterare a schimburilor respiratorii, cu ameninţări serioase pentru viaţa fătului (1).

Coeficientul de diviziune (K) depinde de proprietăţile fizico-chimice ale membranei placentare, de temperatură şi de solubilitatea gazelor. Valoarea acestui coeficient nu s-a determinat pentru vilozităţile placentare, dar, deoarece se pare că nu sînt diferenţe importante între ţesuturi, se pot accepta şi pentru placentă valorile obţinute pentru plasmă şi muşchi şi anume 3.10^{-7}—6.10^{-7} cm^2 $sec.^{-1}$ $atm.^{-1}$ pentru O_2 şi 1×10^{-5} $cm^2.sec.^{-1}$ $atm.^{-1}$ pentru CO_2.

Suprafaţa de schimb (A) a fost calculată de diverşi autori pe baza suprafeţei vilozităţilor, la valori cuprinse între 6,4±0,3 m^2 (6) şi 14,5 m^2 (27, 10). Suprafaţa funcţională placentară de schimb este însă ceva mai redusă decît cea vilozitară, coincizînd cu cea a capilarelor vilozitare şi reprezintă factorul limitant al schimburilor gazoase.

Grosimea membranei de schimb (D), reprezentată de ţesutul corionic care separă cele două circulaţii (maternă şi fetală), suferă variaţii în cursul gravidităţii, ajungînd la valori minime aproape de termen.

Prin studii electronomicroscopice s-a determinat că distanţa care separă endoteliul capilarului fetal de spaţiul intervilos matern, în placenta la termen, este de aproximativ 5,5 μ, la care, dacă se adaugă şi grosimea eritrocitului şi cea a stratului de plasmă prin care trebuie să difuzeze gazele, distanţa se dublează. Comparativ cu membrana alveolo-capilară, cea placentară are deci o grosime de cincizece ori mai mare. Timpul de tranzit al gazelor din circulaţia maternă în cea fetală sau invers este de aproximativ o secundă, trei sferturi din rezistenţa la difuziune fiind datorată placentei (15).

Gradientul tensiunilor parţiale ale gazelor în sîngele matern şi fetal (P_1-P_2) — factorul principal care asigură transferul gazelor prin membrana placentară — este încă neprecizat, cel puţin pentru om, din cauza unor multiple variabile şi dificultăţi tehnice. Compararea tensiunii parţiale a gazelor din sîngele venei uterine şi al venei ombilicale arată mari diferenţe la diverse specii animale; de exemplu, la iapă gradientul O_2 este de doar 2—3 mm Hg, în timp ce la rumegătoare şi porc diferenţa ajunge la 17—24 mm Hg (11). Rezultatele obţinute la om au fost de asemenea foarte divergente, deoarece sîngele din ambele vase este amestecat, sîngele venei uterine provine din placentă, dar şi din endometru şi miometru, iar fracţiunea placentară, deşi cea mai bine reprezentată (16), variază în funcţie de specie şi de vîrsta gestaţională. Sîngele venos ombilical provine, de asemenea, în cea mai mare parte din placentă (la rumegătoare 95% din sîngele venos ombilical a irigat placenta) (16), dar nu s-a precizat încă dacă sîngele care irigă zonele placentare unde are loc schimbul de gaze este separat de cel care irigă alte zone ale placentei, ca de exemplu celulele care au funcţie neendocrină (11). În plus, tensiunea gazelor sanguine din vasele ombilicale după naştere nu concordă cu aceea prezentă cînd fătul se află în uter, deoarece naşterea şi chiar operaţia cezariană realizează un anumit grad de hipoxie fetală, modificînd valorile tensiunilor gazoase. De asemenea, tensiunea gazelor din sîngele arterializat al venelor ombilicale, din cauza şunturilor existente în circulaţia fetală, nu reprezintă tensiunea medie a gazelor imediat după schimbul cu sîngele matern, sîngele şuntat, mai bogat în CO_2 şi mai sărac în O_2, modificînd tensiunea gazelor din sîngele venelor ombilicale. Metoda de recoltare a sîngelui din spaţiile interviloase prin puncţia transabdominală a placentei a furnizat valori foarte variate ale gradientelor tensionale, mai ales în funcţie de zona de unde s-a recoltat sîngele: puncţia lacurilor subcoriale şi a celor dispersate în apropierea colectorilor venoşi furnizează un sînge mai puţin oxigenat, în timp ce puncţia în zona vilozitară aduce un sînge mai intens oxigenat. Dificultăţile în determinarea gradientului tensiunii gazelor în zona de schimb creează şi marea sensibilitate a placentei la diverse manevre, precum şi organizarea arhitectonică şi funcţională diferită la diverse specii animale. În sfîrşit, un alt factor care îngreuiază cercetările asupra schimburilor gazoase materno-fetale este reprezentat de activitatea metabolică intensă a placentei şi a membranelor fetale, care împreună consumă aproximativ o treime din O_2

extras de făt (19). Recoltarea sîngelui de la mamă şi făt prin catetere implantate cronic, metodă mai recentă, larg aplicată în studii experimentale deşi a furnizat o serie de date foarte utile pentru studiul transferului gazelor respiratorii, nu se poate afirma că este un preparat reprezentativ pentru un făt normal din toate punctele de vedere (11).

În condiţii fiziologice, factorul cel mai important pentru menţinerea adecvată pentru schimburi gazoase a gradientului $P_1 - P_2$ şi, în acelaşi timp, factorul limitant al acestor schimburi, este fluxul sanguin utero-placentar. Determinări efectuate la gravide la termen au arătat că fluxul utero-placentar variază între 500 şi 700 ml/min. (4, 19), din care însă aproximativ 25% nu participă la schimburile gazoase placentare, deoarece irigă uterul. Ca urmare, se admite că fluxul utero-placentar funcţional variază între 375—560 ml/min. Determinarea separată a fluxului total utero-placentar şi a celui miometrial arată evoluţii diferite în cursul sarcinii şi anume, în timp ce fluxul utero-placentar creşte progresiv din a 20-a săptămînă de sarcină, atinge valori maxime în săptămînile a 30-a—a 35-a şi apoi scade semnificativ în săptămînile a 39-a — a 40-a, fluxul miometrial prezintă creşteri asemănătoare, dar cu două niveluri maxime, primul în săptămînile a 29-a — a 35-a şi al doilea, mai puţin intens, în ultimele trei săptămîni ale sarcinii. La pacientele cu gestoză, fluxul sanguin utero-placentar creşte obişnuit pînă la 30 de săptămîni, după care prezintă valori semnificativ mai scăzute, comparativ cu cele de la gravidele normale, în special după cea de a 35-a săptămînă. Această ischemie utero-placentară limitează mecanismele de autoreglare a circulaţiei placentare, constituind unul dintre mecanismele incidenţei crescute a hipotrofiei fetale, a hipoxiei la naştere şi a morbidităţii crescute neonatale, semnalate la copiii născuţi de mame cu gestoză (2). Probabil că diminuări asemănătoare ale fluxului utero-placentar se produc în cursul sarcinii şi la pacientele cu lues şi hipertensiune, deoarece acestea nasc adesea copii cu asfixie; de asemenea, decolarea parţială a placentei, dacă este suficient de extinsă, poate determina asfixia şi chiar moartea fătului prin scoaterea din funcţie a unui segment întins placentar.

Cercetări experimentale au precizat că, în timpul sarcinii fluxul sanguin prin uterul hipertrofiat este ajustat, în limite destul de strînse, la greutatea fetală şi nu la aceea a placentei. Mecanismele acestei adaptări sînt încă insuficient lămurite, cu toate că este recunoscută importanţa menţinerii unor fluxuri adecvate uterine şi placentare în tot timpul sarcinii (5).

Creşterea fluxului placentar de partea fetală a fost explicată prin creşterea progresivă a debitului cardiac şi a presiunii arteriale, pe măsura dezvoltării fătului. Cercetări efectuate la miel nu au evidenţiat modificări ale cotei din debitul cardiac dirijată spre placentă, pe măsură ce creşte sarcina (26), dar în anumite condiţii adverse, ca de exemplu în hipoxie, s-a notat o creştere a fluxului fetal placentar, cerebral şi coronarian. Nu se cunoaşte însă nici un mecanism care să poată ajusta direct fluxul sanguin prin vasele părţii fetale a placentei. Creşterea fluxului placentar de partea maternă se datoreşte atît măririi debitului cardiac, cît şi diminuării rezistenţei vasculare uterine (3). Cercetările experimentale au evidenţiat variaţii ale fluxului uterin la acelaşi animal, atribuite modificării pasive a patului vascular uterin la oscilaţiile presiunii arteriale materne. Apare însă greu de admis ca fluxul utero-placentar să nu aibă şi mecanisme proprii de reglare. S-a dovedit, însă, că nici Po_2 şi nici Pco_2 din sîngele uterin nu influenţează direct fluxul sanguin uterin şi nici sistemul simpatic, iar mai recent s-a emis ipoteza că acest control ar fi hormonal (17), estrogenii producînd creșterea iar progesteronul diminuarea fluxului sanguin uterin.

Transferul transplacentar al O_2

Cercetările clinice și experimentale au precizat că transferul de la mamă la făt trebuie să se efectueze la o rată adecvată necesităților fetale și la o tensiune suficient de ridicată pentru a realiza un gradient de difuziune între capilarele fetale și țesuturi (20).

Factorul fundamental care asigură transferul transplacentar al O_2 este gradientul tensiunii parțiale a acestui gaz dintre circulația maternă și cea fetală. Trebuie precizat că, deoarece gradientul depinde de tensiunea O_2 de ambele fețe ale membranei placentare, nu există un singur gradient, ci un spectru larg de gradienți (9), care se stabilesc dinamic prin variațiile Po_2 în cele două medii sanguine din spațiile intervilozitare și, respectiv, din capilarele vilozitare.

Determinările Po_2 de o parte și de cealaltă a membranei de schimb au dat rezultate foarte variate, din cauza dificultăților menționate. Astfel, Po_2 în sîngele recoltat prin puncție transabdominală din spațiile interviloase a fost găsit între 36—68 mm Hg (limite 29—90), valorile atît de disparate fiind rezultatul unor modificări ale aportului, transportului și/sau eliberării O_2 la nivelul placentei, al valorilor fluxului sanguin utero-placentar sau al zonei placentare de recoltare, în placenta umană multiviloasă Po_2 sanguin modificîndu-se progresiv pe măsură ce sîngele trece pe lîngă un număr mai mare de vilozități. Determinările Po_2, sanguin la nou-născuți au dat de asemenea rezultate variate, în sîngele venos (artera ombilicală) Pvo_2 fiind cuprins între 0—25 mm Hg (în medie 18 mm Hg) și în sîngele arterial (vena ombilicală) între 5—90 mm Hg (în medie 30 mm Hg). Determinările efectuate în sîngele recoltat prin catetere implantate cronic la oaie și capră au arătat că, în ultima parte a gestației, saturația în O_2 a sîngelui venei ombilicale este de 70—80%, iar a sîngelui din artera ombilicală de 40—50% (18). Redăm după Bonica un tabel de valori ale O_2, din sîngele vaselor placentare (realizat pe baza datelor obținute de Pryskowsky).

TABELUL XII

Sursa sîngelui	Capacitate (vol. %)	Conținut (vol. %)	Saturație (%)	Tensiune (Po_2)	Gradient (Po_2)
Spațiul intervilos	15,7	10,7	66,3	37,5	20,1 mm Hg
Vena ombilicală	20,0	7,7	39,0	18,0	
Artera ombilicală	19,3	2—8	14,0	2,6	

Cu toate criticile aduse metodologiei recoltării sîngelui, se poate admite că gradientul mediu al tensiunilor O_2 ale sîngelui din spațiile interviloase și din capilarele fetale placentare este de 20—25 mm Hg (22).

Modificările fluxului sanguin prin spațiile interviloase pot influența în mare măsură P_1, chiar în condițiile în care nu se modifică Po_2. Aceleași considerente sînt valabile și pentru influența variațiilor fluxului sanguin fetal asupra P_2, diminuarea fluxului sanguin putînd produce scăderi ale P_2 în condițiile unui consum fetal de O_2 nemodificat.

Fluxul sanguin matern este mai intens decît cel fetal și de aceea diferența arterio-venoasă de O_2 în sîngele uterin este de 4,5 vol./100 ml, iar în cel fetal de 9 vol. /100 ml. Conform principiului lui Fick, scăderea diferenţei arterio-venoase, de o parte sau de ambele părţi ale membranei placentare, va mări gradientul tensiunilor O_2. De exemplu, dacă creşte fluxul sanguin matern, diferenţa arterio-venoasă va scădea şi, consecutiv, gradientul va creşte; de asemenea, orice stres care măreşte fluxul sanguin fetal va diminua diferenţa arterio-venoasă şi va mări gradientul. Scăderea fluxului sanguin va mări diferenţa arterio-venoasă şi va scădea gradientul şi rata de transfer a O_2. În cazul hipertensiunii materne, aceste influenţe sînt mascate prin intervenţia unor mecanisme compensatoare şi, ca urmare, extracţia placentară de O_2 obişnuit începe să scadă numai cînd fluxul sanguin ombilical a diminuat cu aproximativ 50%.

Capacitatea diferită a sîngelui matern şi fetal de a transporta O_2 exercită de asemenea influenţe asupra schimburilor gazoase placentare. În condiţii fiziologice, la o concentraţie sanguină a Hb de aproximativ 12 g/100 ml şi la o saturaţie în O_2 de 95%, sîngele gravidei transportă pe gram de Hb 1,34 ml O_2, deci 15,5 ml O_2 pe 100 ml. Sîngele ajunge cu acest conţinut de O_2 în lacurile interviloase şi aici, amestecîndu-se cu o cantitate de sînge mai puţin oxigenat, Po_2 va scădea uşor şi mai ales neomogen, în funcţie de zona placentară. S-a calculat că dacă sîngele arterei uterine Po_2 este de 15,2 ml/100 ml, iar în sîngele venei uterine de 10,5 vol./100 ml, uterul la termen reţine 4—7 vol. O_2 pe fiecare 100 ml sînge care îl irigă. Dacă se raportează această diferenţă arterio-venoasă la fluxul sanguin utero-placentar de 500—700 ml/min., se ajunge la concluzia că lacurile interviloase primesc pe minut 25—35 ml O_2. Din această cantitate, aproximativ 17 ml O_2 trec pe minut transplacentar, miometrul şi placenta utilizînd aproximativ 7 ml/min. (4,5 ml/kg ţesut/min.), iar fătul aproximativ 10 ml/min. (25).

Fătul are în sînge 16—17 g Hb/100 ml şi, ca urmare, poate transporta 20—25 ml O_2 pe 100 ml, capacitate care are influenţă asupra curbei de disociere a O_2, aşa cum reiese din fig. 47.

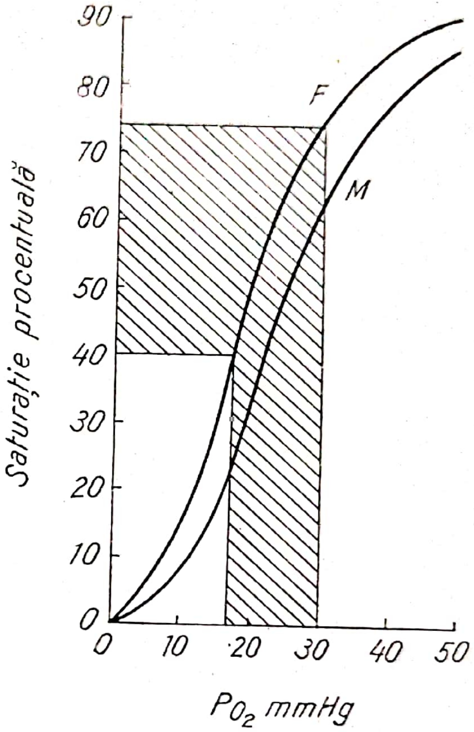


Fig. 47 — Curba de disociere a O_2 din sîngele arterial matern şi fetal în apropiere de termen (pH = 7,40 ± 0,02). Zona haşurată indică diferenţa arterio-venoasă de O_2 la fătul la termen (sîngele desaturat din arterele ombilicale are o Po_2 de 18 mmHg, iar sîngele oxigenat din venele ombilicale are o Pao_2 de 30 mm Hg, (reprodusă după I.I. Bonica).

Deşi fătul necesită o anumită cantitate de O_2 /min. el poate tolera O_2 numai la o tensiune scăzută, obişnuit de 25—30 mm Hg. Pînă la naştere, această tensiune joasă de O_2 se menţine în special graţie curbei de disociere a O_2, care permite o saturaţie relativ crescută de O_2, deci o cantitate considerabilă de O_2 transportat, dar la o presiune scăzută.

Anemia din sarcină face ca Po_2 din sîngele venos să scadă mai mult şi diferenţa arterio-venoasă, să crească, cu atît mai mult cu cît anemia este mai gravă. În aceste condiţii, adesea intervine compensator creşterea debitului cardiac, care, prin mărirea fluxului sanguin utero-placentar, diminuează diferenţa arterio-venoasă de O_2. Valoarea hemoglobinei nu influenţează însă cantitatea de O_2 eliberată ţesuturilor, la o anumită diminuare a Po_2. Astfel, o scădere a Po_2 de la 100 la 40 mmHg corespunde unei scăderi a saturaţiei Hb în O_2 cu 22%. Cu o încărcare de 15 vol. O_2/100 ml înseamnă că fiecare 100 ml sînge care irigă ţesuturile eliberează 3,3 ml O_2, iar cînd capacitatea de transport a O_2 creşte la 25 ml. O_2/100 ml, la o scădere asemănătoare a saturaţiei de O_2 se eliberează 5,5 ml O_2 din fiecare 100 ml sînge (9).

Tensiunea O_2 din sîngele spaţiilor interviloase creşte consecutiv administrării de O_2 sau hiperventilaţiei, aceste creşteri fiind însă tranzitorii, deoarece plusul de O_2 dizolvat în plasmă, dealtfel destul de mic, trece rapid în sîngele fetal. Cercetările experimentale au arătat că hiperoxigenarea maternă are influenţe diferite asupra tensiunii O_2 în sîngele matern şi fetal la diverse specii animale, demonstrînd existenţa unor diferenţe fundamentale în ceea ce priveşte transferul transplacentar al gazelor respiratorii la speciile studiate (11). Orice cauză care alterează ventilaţia alveolară (altitudinea, reducerea Po_2 din aerul inspirat, deprimarea respiraţiei, hipoventilaţia alveolară, alterarea difuziunii O_2 prin peretele alveolar etc.), scăderea cantitativă sau alterările calitative ale hemoglobinei, hipotensiunea maternă etc. determină scăderi ale tensiunii O_2 în sîngele din spaţiile interviloase.

Transferul gazelor respiratorii prin interfaza maternă se face, aşa cum s-a menţionat, prin difuziune simplă dar, sub acţiunea unor diferenţe cantitative şi a unor mecanisme fizice, legarea şi/sau eliberarea O_2 şi a CO_2 pot fi stimulate, facilitînd schimburile gazoase, placentare. Astfel, sîngele fetal conţine o cantitate mai mare de Hb (16—17 g/100 ml), comparativ cu sîngele matern (11—12 g/100 ml), ceea ce îi permite a fixa şi transporta o cantitate mai mare de O_2 şi de CO_2. Transferul O_2 de la mamă la făt este facilitat de afinitatea mai mare pentru O_2 a sîngelui, proprietate care se evidenţiază prin devierea spre stînga, pentru un anumit pH, a curbei de disociere a O_2 la făt. Sîngele provenit de la o femeie negravidă, ca să se oxigeneze în proporţie de 50%, necesită o Po_2 de 26 mmHg, în timp ce sîngele matern şi fetal, numai 22,9 mm Hg, iar dacă sîngele matern, la 30,5 mm Hg tensiune a O_2 şi 50% saturaţie, se echilibrează transplacentar cu sîngele fetal, acesta din urmă va fi saturat în proporţie de 75% (7). Această caracteristică a sîngelui fetal a fost atribuită hemoglobinei F (fetale), care pînă la cinci-şase luni este singura hemoglobină prezentă în sîngele fetal, fiind apoi înlocuită progresiv de HbA (a adultului); în sîngele nou-născutului la termen, HbF reprezintă încă 85% din totalul hemoglobinei circulante, la prematur 90% şi la postmatur 65%. Lipsa unor diferenţe între curbele de disociere ale HbF şi HbA în soluţie şi constatarea că afinitatea pentru O_2 creşte cu creşterea grosimii celulare au dus la concluzia că afinitatea mai mare pentru O_2 a sîngelui fetal se datoreşte atît grosimii eritrocitelor fetale, cît şi altor factori, printre care diferenţelor de concentraţie electrolitică, activităţii mai scăzute a carboanhidrazei în eritrocitele fetale etc. Transferul transplacentar al O_2 este favorizat şi de uşoara deviere spre dreapta a curbei de disociere a O_2 în sîngele matern, consecinţă a uşoarei tendinţe spre acidoză caracteristică gravidităţii. Urmarea acestor diferenţe între curbele de disociere a O_2 în sîngele matern şi fetal este că sîngele fetal acceptă O_2 la o presiune parţială mai mică, comparativ cu sîngele matern. Astfel, saturarea în proporţie de 50% a sîngelui matern cu O_2 necesită o P_{o_2} de 25 mmHg, în timp ce aceeaşi saturaţie se obţine cu sînge fetal la o P_{o_2} de 19 mmHg, iar la o P_{o_2} de 25 mmHg sîngele fetal se saturează în proporţie de 65%.

Curba de disociere a O_2 în sîngele fetal este caracterizată şi printr-o pantă abruptă în segmentul său inferior (saturaţie sub 60—70%), ceea ce face ca în ţesuturile periferice, la o tensiune scăzută de O_2, să se elibereze cea mai mare parte a O_2 adus de hemoglobina fetală.

Transferul transplacentar al O_2 de la mamă la făt este favorizat şi de un dublu efect Bohr, care stimulează captarea O_2 de către sîngele fetal şi ajută la menţinerea în limite adecvate a Po_2 tisular, cu toate variaţiile mari ale saturaţiei Hb în O_2. Efectul Bohr este caracterizat prin diminuarea afinităţii Hb pentru O_2, cînd creşte concentraţia CO_2 şi a H^+, cu deplasarea spre dreapta a curbei de disociere şi creşterea afinităţii Hb pentru O_2, şi prin devierea spre stînga a curbei de disociere, în condiţiile scăderii concentraţiei CO_2 şi a H^+. La nivel placentar sîngele fetal eliberează în sîngele matern CO_2 şi acid lactic, determinînd devierea spre stînga a curbei de disociere a O_2 din sîngele fetal şi, deci, creşterea afinităţii pentru O_2, concomitent cu devierea spre dreapta a curbei de disociere a O_2 din sîngele matern şi favorizarea eliberării O_2. La nivelul ţesuturilor fetale, saturaţia se inversează, în sensul că CO_2 şi acidul lactic, acumulaţi în aceste ţesuturi, deviază spre stînga curba de disociere a O_2, favorizînd eliberarea O_2. Aceste caracteristici ale sîngelui fetal, deşi facilitează transferul transplacentar al O_2, nu par a fi esenţiale, pentru că oxigenarea organismului fetal s-a dovedit adecvată şi în condiţiile unor anemii fetale marcate, ca şi după înlocuirea aproape integrală a eritrocitelor fetale cu eritrocite de adult, în cazuri de eritroblastoză gravă transfuzate intrauterin.

Transferul transplacentar al CO_2

Factorii care dirijează şi facilitează transferul transplacentar al O_2 acţionează şi în sens invers, pentru transportul CO_2. Studiile efectuate la gravide aproape de termen (22, 23) au precizat existenţa unor diferenţe importante între sîngele matern şi fetal, în concentraţia HCO^-_3 şi a H^+, un gradient al Pco_2, consecinţă a Pco_2 mai mare în medie cu 7 mmHg în sîngele fetal comparativ cu cel din spaţiile interviloase, şi un gradient egal sau chiar mai mare cu sîngele din vasele placentare mari. Gradientul feto-matern al CO_2 este ceva mai mare decît era prevăzut pe baza metabolismului fetal, ca urmare a descărcării de produşi finali ai metabolismului placentar în sîngele venos ombilical. Astfel, s-au obţinut valori ale Pco_2 între 38—42 mm Hg, un $pH = 7{,}30$—7,35 în sîngele venei ombilicale şi Pco_2 între 48—54 mm Hg şi $pH = 7{,}24$—72,9 în sîngele arterei ombilicale. Curbele de disociere a CO_2 sînt deplasate la dreapta faţă de curbele de la femeia negravidă, atît la mamă, cît şi la făt, la acesta din urmă aproximativ de două ori mai mult decît la mamă.

Obişnuit, gradientul Pco_2 de o parte şi de cealaltă a membranei placentare este de aproximativ trei ori mai mic decît cel al O_2, poate şi mai mic în condiţii fiziologice şi, cu toate acestea, transferul CO_2 de la făt la mamă se face adecvat, dată fiind difuzibilitatea foarte mare a acestui gaz.

Redăm în tabelul XIII, după Bonica, rezultatele obţinute de Pryskowsky, din care rezultă valorile şi gradientele CO_2 şi pH la nivel placentar.

TABELUL XI

Vase placentare	P_{CO_2} mediu (mm Hg)	CO_2 plasmatic (mM/l)	$BHCO_3$ (mM/l)	CO_2 dizolvat (mM/l)	pH
Segment venos					
Artera ombilicală	46,34	26,2	24,7	1,4	7,35
Spaţiu intervilos	37,05	21,7	20,5	1,1	7,365
Diferenţa	8,29	4,5	4,2	0,3	0,015
Segment arterial					
Vena ombilicală	42,10	23,95	22,6	1,25	7,35
Spaţiu intervilos	37,05	21,7	20,5	1,1	7,365
Diferenţa	5,05	2,25	2,1	0,15	0,015
Gradient circulaţie maternă-circulaţie fetală	7	3,5	3,4	0,25	0,015

Din tabelul XIII reies diferenţe importante ale Pco_2, bicarbonatului şi CO_2 dizolvat fizic, între sîngele matern şi cel fetal. Lipsa unor diferenţe între pH sanguin matern şi cel fetal, prezente numai cu ocazia instalării unor suferinţe fetale, apare bizară şi este în discordanţă cu rezultatele altor autori care, la nou-născuţi în condiţii normale, demonstrează un anumit grad de asfixie, cu influenţă asupra echilibrului acido-bazic (14, 21).

Transferul transplacentar al CO_2 de la făt la mamă este facilitat de anumite caracteristici cantitative ale Hb fetale. Astfel, concentraţia mai mare a Hb în sîngele fetal permite transferul unor cantităţi mai mari de CO_2, pentru o anumită creştere a CO_2, cu modificări mici de pH. Transferul CO_2 din circulaţia fetală în cea maternă este influenţat şi de presiunea parţială a O_2 din sîngele matern şi fetal printr-un dublu efect Haldane. Acest efect este caracterizat prin facilitarea transferului de CO_2 sub influenţa creşterii oxigenării sîngelui fetal şi/sau a scăderii oxigenării sîngelui matern. La nivel placentar, efectul Haldane se manifestă prin creşterea capacităţii sîngelui matern de a accepta CO_2 după eliberarea O_2, deoarece oxigenarea influenţează disocierea grupărilor acide din legătura hem-globină, iar saturaţia în O_2 influenţează legarea CO_2 de grupările aminice ale moleculei de Hb sub formă de carbaminhemoglobină. Efectul Haldane acţionează în sens invers, cînd sîngele fetal este oxigenat în placentă şi sîngele matern în plămîni.

Curba de disociere a CO_2, atît în sîngele matern cît şi cel fetal, este influenţată în mare măsură de devierile echilibrului acido-bazic, suferind modificări în special în travaliu.

Capacitatea funcţională a placentei

Cercetări mai vechi (Blair Bell-1928, Eastman-1930, Haselhorst şi Stromberger-1932), constînd în determinarea capacităţii, conţinutului şi tensiunii O_2 în sîngele fetal, au demonstrat valori mai mici decît la adult şi au dus la concluzia că fătul trăieşte într-un mediu hipoxic, starea de hipoxie accentuîndu-se pe măsură ce sarcina se apropie de termen (Barcroft-1946). Cercetări mai noi dovedesc însă că fătul nu trăieşte în hipoxie, deoarece placenta îşi modifică progresiv capacitatea de difuziune pentru O_2, pe măsură ce cresc necesităţile fetale, astfel încît într-o sarcină normală nu există nici în ultimul trimestru modificări ale saturației în O_2 a sîngelui din artera și vena ombilicală. Aceste rezultate dovedesc că mecanismele schimburilor gazoase nu operează obișnuit la capacitatea lor maximă și că suprafața de difuziune placentară nu este fixă, nici anatomic și nici funcțional. Nu se cunosc încă suficient mecanismele care intervin în adaptarea suprafeței placentare de schimb la necesitățile fetale, dar s-au obținut unele indicații. Astfel, în cazul hipoxiilor materne cronice care ar putea dăuna schimburilor respiratorii fetale (altitudine, anemii severe etc.), intervin în special adaptări morfologice și anume se instalează o policitemie maternă și fetală, aceasta din urmă mai intensă, iar placenta este mai voluminoasă și mai grea; în culturile de țesut placentar hipoxia determină acumularea reversibilă a nucleilor și a citoplasmei la vîrful vilozităților și subțierea semnificativă a sincițiului. În hipoxiile tranzitorii, în afara modificărilor fluxului sanguin de o parte și de alta a membranei placentare și a intensificării mecanismelor care facilitează transferul în dublu sens al gazelor respiratorii, mai intervin și alte mecanisme adaptative. Astfel, s-a demonstrat pe capra gravidă că reducerea aportului de O_2, la un nivel care produce o oxigenare incompletă a fătului și generare crescută de acid lactic, este urmată de extragerea și oxidarea excesului de acid lactic în placentă. Cît timp aceste oxidări continuă fătul respiră, în parte anaerob, dar metabolismul sumat fetal și placentar nu este anaerob (13). Importanța acestui mecanism nu s-a putut aprecia la femeie, la care placenta este într-un contact mai intim cu sîngele matern și fătul este mult mai sensibil la hipoxie. Dacă există mecanisme care pot crește în oarecare măsură cantitatea de O_2 transferată de la mamă la făt, în schimb nu se cunoaște nici o posibilitate de a crește tensiunea O_2, probabil din cauză că țesuturile fetale nu pot utiliza O_2 decît dacă este livrat la o anumită tensiune, inferioară celei de la adult.

Modificările schimburilor gazoase în timpul travaliului

Constatarea că la nou-născut sîngele cordonului are un Po_2 scăzut și o capacitate crescută de a transporta O_2 a dus la presupunerea că în timpul travaliului fătul suferă o oarecare asfixie. Cercetări efectuate la animale, în sîngele recoltat prin catetere implantate cronic, și la om, în sîngele recoltat din scalpul fetal, au demonstrat că în timpul nașterii normale nu se modifică Po_2 și nici Pco_2 ale sîngelui fetal, ci apar doar oarecare modificări ale pH sanguin (8, 11).

În cursul nașterii normale, Po_2 din sîngele scalpului fetal rămîne nemodificat în timpul dilatației cervicale și scade ușor în timpul al doilea, valorile medii fiind obișnuit ceva mai mari decît cele din sîngele arterial ombilical recoltat imediat după naștere. Cercetările experimentale au precizat că Pao_2 fetal se modifică ritmic, în funcție de contracțiile uterine. La animale cu cateter implantat cronic, pînă cu 15 min. înainte de naștere, nu se modifică Po_2, Pco_2 și pH sîngelui fetal, dar apar modificări semnificative după legarea cordonului. Aceste experiențe nu informează însă asupra schimburilor placentare și nici asupra influenței contracțiilor uterine puternice asupra acestor schimburi. La vacă, în primul timp al travaliului (12—24 de ore), dar mai mult în al doilea (unu-patru ore), nu se produc modificări ale Po_2 în artera sau vena ombilicală, Pvo_2 ombilical menținîndu-se între 35—37 mm Hg pînă la 5 min. înainte de naștere, cînd scade la 4,5 ± 1,5 mmHg. În artera ombilicală s-a notat o ușoară diminuare a Pao_2, cu o jumătate de oră înainte de naștere, iar cu

5 min. înainte s-a ajuns la 6,2 ± 0,8 mm Hg. În ultimele două ore ale travaliului s-a observat şi o scădere progresivă a pH arterial fetal (11). Nu s-au putut stabili corelaţii între Po_2 din artera sau vena uterină şi contracţiile sau relaxările uterine, ceea ce permite concluzia că fluxul sanguin placentar şi Po_2 se menţin fără modificări pînă la naşterea fătului, cel puţin la animalele studiate (vacă, oaie). Cercetările efectuate la maimuţe au demonstrat că, în timpul contracţiilor produse prin ocitocină sau prostaglandină E_2, fluxul sanguin diminuat este redistribuit de la placentă la miometru, iar în timpul relaxării fluxul sanguin creşte, compensînd diminuarea anterioară (12). Discrepanţele dintre Po_2 şi Pco_2 din sîngele fetal în timpul travaliului şi efectele dăunătoare posibile ale contracţiilor uterine asupra fluxului placentar nu pot fi explicate pe baza datelor existente. Concluzia este că nici în ultima parte a sarcinii şi nici în travaliu nu există un pericol real de asfixie fetală, iar rezultatele mai vechi au fost obţinute după expulzie, cînd mecanismele fetale de control al respiraţiei încă nu au intrat deplin în acţiune.

Bibliografie selectivă

1. ADAMSON K. — În vol.: „Symposium on the placenta", National Foundation 1965.
2. ALESSANDRESCU DAN, TEODORU C.G. şi colab.—*Obstet. şi Ginec.*, 1976, 1,9.
3. ASSALI N.S., BRINKMAN C.R. — În vol.: „Respiration gas exchange and blood flow in the placenta" (sub red. Longo L.D. şi Bartels H.), DHEW Publication, NIH, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Washington, 1972.
4. ASSALI N.S., DOUGLAS R.A., BAIRD W.W. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1953, 66, 248.
5. ASSALI N.S., RAURAMO L., PELTONEN T. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1960, 79, 86.
6. BARTELS H., MOLL W., METCALFE J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 84, 1 714.
7. BAUER C.H., LUDWIG M., LUDWIG J., BARTELS H. — *Resp. Physiol.*, 1969, 7, 271.
8. BERG D., SALING E., LONGO L.D., BARTELS H. — În vol.: „Respiratory gas exchange and blood flow in the placenta" (sub red. Longo L.D. şi Bartels H.), DHEW Publication, NIH, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Washington, 1972.
9. BONICA J.J. — Principles and practice of obstetrical analgesia and anesthesia, vol. I (Fundamental considerations), Blackwell Scientific Publications, Oxford-London-Edinburgh, 1967.
10. CLAVERO J.A., BOTELLA LLUSIA J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 86, 234.
11. COMLINE R.E., SILVER MARIAN — *Brit. med. Bull.*, 1975, 31, 1, 25.
12. GRIESS F.C. — *Amer. J. Obstet. Gynec.* 1965, 93, 917.
13. HUCKABEE W.E. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1962, 84, 1 623.
14. JAMES L.S. şi colab. — *J. Pediat.*, 1958, 52, 379.
15. LONGO L.D., POWER G.G., FORSTER R.E. — *J. appl. Physiol.*, 1969, 26, 360.
16. MAKOWSKI E.L., MESCHIA G., DROEGEMÜLLER W., BATTAGLIA F.C. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1968, 101, 409.
17. MESCHIA G. — În vol: „Perinatal pharmacology: problems and priorities" (sub red. Dancis J. şi Hwang J.C.), Raven Press, New York, 1974.
18. MESCHIA G., BREATHNACK C.S., COTTER J., HELLEGERS R., BARRON H.D. — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1965, 50, 23.
19. METCALFE J. şi colab. — *J. clin. Invest.*, 1955, 34, 1 632.
20. METCALFE J., BARTELS H., MOLL W. — *Physiol. Rev.*, 1967, 47, 792.
21. OLIVER T.K., DEMIS J.A., BATES G.D. — *Acta paed. (Uppsala)*, 1961, 50, 346.
22. PRYSTOWSKY H. — *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1957, 101, 48.
23. PRYSTOWSKI H. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1959, 78, 483.

24. PRYSTOWSKY H., HELLEGERS A.E., BRUNS P. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1961, 81, 372.

25. ROMNEY S.L. și colab. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1955, 70, 591.

26. RUDOLPH A.M., HAYMANN M.H. — *Circulat. Res.*, 1970, 26, 289.

27. WILKIN H., SCHWEBKE R. — *Zbl. Gynäk.*, 1968, 90, 757.

Echilibrul nutrițional

Nutriția

Sarcina necesită un consum ridicat atît de energie, cît și de materiale plastice pentru edificarea organismului fetal și pentru realizarea hiperplaziei și a hipertrofiei organelor sexuale materne. Surplusul de materiale energetice și plastice adus prin alimentație presupune o activitate sporită a sistemului digestiv și complexe adaptări metabolice, obișnuit realizate cu ușurință în cazul cînd, anterior sarcinii, nu au existat alterări funcționale sau organice severe ale organelor sistemului digestiv și/sau ale sistemului endocrino-metabolic (55). Perturbările subiective și obiective gastro-intestinale (grețuri, alterări digestive, constipație etc.), prezente la multe gravide normale consecutiv diminuării funcțiilor secretorii și motorii digestive, nu împiedică de obicei realizarea unui aport alimentar adecvat necesităților, iar stimularea activității glandelor endocrine, care contribuie la reglarea metabolismului celular, asigură o metabolizare promptă a excesului de substanțe energetice și plastice. Existența unor afecțiuni digestive sau endocrine prealabile sarcinii, sau instalate cu ocazia ei, poate determina însă tulburări uneori severe ale echilibrului nutritiv matern, însoțite și de grave alterări ale dezvoltării fetale.

Aportul alimentar

Aportul alimentar este reglat, în funcție de necesitățile organismului, prin senzația de foame. Cercetările experimentale au precizat că această reglare este coordonată de doi centri hipotalamici, în corelații funcționale intime: centrul hrănirii, situat lateral, și centrul sațietății, cu sediu ventromedial. Stimularea centrului hrănirii la animalul conștient determină un comportament de alimentare, iar lezarea sa este urmată de anorexie gravă, cu consecințe letale. Stimularea centrului sațietății produce încetarea alimentării, iar lezarea sa determină hiperfagie și, dacă animalul are suficientă hrană, se instalează sindromul de obezitate hipotalamică. Centrul sațietății acționează deci asupra centrului hrănirii, care este într-o stare de excitație cronică și îl inhibează temporar, după ingestia de hrană. Cea mai verosimilă ipoteză asupra mecanismului de control al activității centrului sațietății este aceea care asimilează neuronii acestui centru cu un glucostat, activitatea lor fiind diminuată cînd utilizarea de glucoză este scăzută și, ca urmare, a dezinhibării centrului hrănirii apărînd senzația de foame, iar cînd utilizarea glucozei este intensă producîndu-se inhibarea centrului hrănirii și senzația de sațietate. Deși mecanismul glucostatic probabil că deține rolul fundamental în reglarea aportului alimentar, desigur că intervin și alți factori care influențează apetitul. Astfel, este dovedită intervenția sistemului limbic, lezarea nucleilor amigdaloizi producînd hiperfagie moderată, animalul ingerînd fără discriminare diverse obiecte; de asemenea, lezarea fibrelor noradrenergice ascendente din fasciculul ventral este urmată de hiperfagie și apare probabil că efectul amfetaminei de a inhiba apetitul se datorează eliberării de norepinefrină din terminațiile acestor fibre nervoase. Centrii hipotalamici care controlează aportul alimentar mai sînt influențați și de temperatură, frigul stimulînd și căldura inhibînd apetitul, precum și de starea de hidratare a organismului. În reglarea cantității de hrană ingerată intervin și receptorii eso-faringieni, după cum reiese din constatarea că la animalele cu fistulă esofagiană înghițirea hranei produce oarecare sațietate, deși alimentele înghițite nu ajung în stomac, precum și de baroreceptorii gastrici și din intestinul superior, a căror stimulare prin distensie inhibează apetitul; de asemenea se cunosc efectele contracției stomacului gol, care se resimt ca o senzație de foame dureroasă („contracțiile de foame“). Prin mecanisme încă necunoscute apetitul este reglat și de consecințele metabolice ale substanțelor nutritive absorbite sau asimilate; acțiunea dinamică specifică a alimentelor, utilizarea diverșilor metaboliți din sînge, nivelul proteinelor din hrană și starea depozitelor lipidice etc. sînt factori care, prin intermediul sistemului nervos central, influențează controlul zilnic și/sau pe termen lung al aportului alimentar. La om desigur că mai intervin în reglarea aportului alimentar, în afara acestor influențe, o serie de factori specifici, sociali, culturali, experiența prealabilă cu privire la aspectul, gustul și mirosul hranei etc. (27).

Necesitățile crescute de substanțe energetice și plastice ale gravidei impun un aport alimentar corespunzător crescut și, cu toate că nu se pot stabili corelații foarte nete între cantitatea de hrană ingerată și senzația de foame, la peste jumătate dintre gravide se constată o stimulare accentuată a apetitului. Această modificare debutează obișnuit la începutul trimestrului al doilea și se menține pînă la sfîrșitul sarcinii, uneori diminuînd în ultimele luni (43). Lipsa apetitului și dificultatea ingestiei unor cantități mari de alimente în sarcina avansată sînt compensate prin ingerarea de diverse alimente între mesele principale. Numeroase cercetări au încercat să determine cantitativ surplusul de alimente ingerat de gravide, dar rezultatele obținute sînt variate, din cauza lipsei de omogenitate în metodologia cercetării. Studii efectuate pe gravide care nu au avut restricții alimentare au dus la concluzia că aportul caloric alimentar ingerat în plus în timpul sarcinii, începînd de la sfîrșitul primului trimestru, este de aproximativ 200 kcal./zi. Tendința naturală a gravidelor de a se supraalimenta este inhibată de prescripțiile medicale, dar și de diminuarea activității fizice (55).

Se constată de asemenea frecvent modificări ale gusturilor gravidei, peste două-treimi dintre femei manifestînd în timpul sarcinii preferințe sau dezgust pentru anumite alimente. De cele mai multe ori, preferințele sînt pentru fructe, murături, mîncăruri sărate și condimentate, preferințe atribuite de unii autori diminuării acuității sensibilității gustative (29). Aversiunea pentru anumite alimente este atribuită uneori faptului că acestea provoacă pirozis, în timp ce aversiunea pentru ceai, cafea, dulciuri, ouă etc. nu are încă o explicație. Dealtfel s-au observat uneori și pervertiri ale gustului, gravidele ingerînd uneori diverse substanțe necomestibile (săpun, cărbune, dezinfectante, pastă de dinți etc.). Aceste bizarerii ale gustului dispar rapid după naștere (64).

Digestia și absorbția

Cavitatea bucală

Sarcina determină o serie de modificări bucale (50). Astfel, frecvent gingiile se înroșesc și se edemațiază, edemul gingival fiind una dintre manifestările modificărilor biochimice care au loc în substanţa fundamentală a ţesutului conjunctiv în timpul sarcinii, ca urmare a excesului de estrogeni (a se vedea „Edemele de sarcină"). Se pare că edemul gingival favorizează apariţia parodontopatiilor, a căror frecvenţă creşte în timpul sarcinii (25, 44).

Există părerea că sarcina provoacă demineralizări dentare, dar cercetările efectuate infirmă această opinie. Astfel s-a demonstrat experimental, pe căţeaua gravidă menţinută cu o alimentaţie foarte săracă în calciu, care a avut ca urmare o demineralizare masivă scheletică, oasele fiind de abia vizibile la examenul radiologic şi putînd fi tăiate cu cuţitul, că dinţii nu prezentau modificări radiologice sau biochimice (38). Cei mai mulţi autori menţionează însă creşterea frecvenţei cariilor dentare în timpul graviditāţii, în special între lunile a V-a şi a VII-a. Această anomalie a fost atribuită de unii autori diminuării pH salivar, susţinîndu-se că, în timp ce la negravide pH-ul salivei este în medie de 6,69, în sarcina precoce scade la 6,11, iar în luna a VIII-a atinge valoarea minimă de 5,98 (11). Alţi autori au constatat, dimpotrivă, că pH salivar, în medie de 6,5 la negravide, creşte a 7 în timpul sarcinii (58). În ambele cercetări nu s-au respectat însă anumite condiţii în colectarea salivei şi, de aceea, rămîn încă incerte modificările salivare provocate de sarcină, deşi este puţin probabil ca ele să existe. Dealtfel, corelaţiile pH salivar cu caria dentară sînt încă insuficient lămurite.

Creşterea excesivă a secreţiei salivare (hipersalivaţia) este considerată de mulţi autori clasici ca o manifestare caracteristică a sarcinilor precoce, fiind însoţită frecvent şi de greţuri. Dar cantităţile de salivă de 1—2 l, menţionate de diverşi autori, sînt în realitate în limitele fiziologice şi cercetări minuţioase efectuate prin cateterismul glandei submaxilare (41) au arătat că în timp de 10 min. la negravide se secretă în medie 1,53 ml salivă, la gravidele normale 1,06 ml, iar la cele cu vărsături matinale, 1,40 ml. Sub stimul pilocarpinic, secreţia salivară a crescut la 4,44 ml la negravide, la 3,65 ml la gravidele normale şi la 6 ml la cele cu vărsături. Probabil că ceea ce este interpretat obişnuit ca ptialism, în realitate este consecinţa dificultăţii de a înghiţi saliva, mai ales cînd gravida are greţuri (33).

Fiziopatologia cavităţii bucale la gravide

Accentuarea modificărilor bucale fiziologice poate determina manifestări patologice, dintre care mai importante sînt gingivita şi ptialismul.

Gingivita se instalează cînd modificărilor fiziologice descrise înainte li se asociază carenţe vitaminice (în special de acid ascorbic) şi este caracterizată prin accentuarea roşeţei şi a edemului marginilor libere ale gingiilor, sîngerare la traumatisme minime şi, uneori, hipertrofia papilelor interdentare. Modificările inflamatorii gingivale predispun la retenţia de resturi alimentare şi favorizează infecţia şi cariile dentare (46).

Ptialismul, asociat uneori cu gingivita şi infecţiile dentare, este o complicaţie rară a sarcinii, femeia eliminînd mare parte din saliva secretată. Cauza acestei complicaţii nu este cunoscută, unii autori atribuind-o unei origini psiho-nevrotice. În cazuri grave, prin pierderile salivare se poate produce deshidratare hipertonă şi, mai ales, depleţie de potasiu.

Tubul digestiv

Esofagul

Nu s-au descris modificări funcţionale sau structurale esofagiene în timpul sarcinii, dar multe gravide normale se plîng de pirozis, însoţit frecvent de greţuri şi vărsături. Obişnuit, pirozisul este caracteristic sarcinilor precoce şi se ameliorează pe măsură ce sarcina avansează, cu toate că uneori revine aproape de termen. S-au adus dovezi că pirozisul este consecinţa unei esofagite prin refluxul conţinutului gastric acid, consecutiv relaxării stomacului şi a diminuării tonusului cardial. Astfel, perfuzarea unei soluţii acide în esofagul inferior, la gravidele fără pirozis, nu determină nici un simptom, în timp ce la cele cu pirozis declanşează durerea arzătoare retrosternală caracteristică, iar examenul esofagian permite vizualizarea leziunilor mucoasei esofagiene (13). O dovadă suplimentară este furnizată de rezultatele terapeutice bune, obţinute prin administrare de antiacide (46).

Uneori, pirozisul continuă în tot timpul sarcinii, agravîndu-se progresiv. În asemenea situaţii, foarte frecvent există o hernie hiatală, complicaţie a cărei frecvenţă creşte cu paritatea şi cu avansarea în vîrstă. În hernii hiatale, pirozisul este mai intens, aproape constant, durerea poate iradia spre gît, se agravează în decubit dorsal şi mai ales după mese. Diagnosticul acestei complicaţii se face obişnuit doar pe baza semnelor clinice, deoarece examenul radiologic este periculos pentru făt.

Cardiospasmul, care poate avea în sarcină diverse grade de gravitate, se instalează insidios sau brusc şi se datorează dezechilibrului inervaţiei parasimpatice, care are ca rezultat atît incapacitatea sfincterului esofagian de a se relaxa, cît şi diminuarea activităţii peristaltice. Uneori, acest spasm cedează la dilataţie, alteori însă necesită miotonie esofagiană (6).

Stomacul.

Funcţiile gastrice sînt încă insuficient investigate în timpul sarcinii, cu toate că stomacul este un organ relativ accesibil şi există o metodologie adecvată pentru cercetări clinice, care însă nu poate fi utilizată decît cu precauţii la gravide.

Secreţia gastrică se studiază prin administrarea unor prînzuri de probă, care au dezavantajul că astupă tubul şi neutralizează anumiţi constituenţi ai sucului gastric, sau prin „prînzuri" lichide sau soluţii de NaCl, care diferă însă considerabil de excitanţii fiziologici ai stomacului. Mai recent s-a introdus metoda injectării de histamină — excitantul fiziologic al secreţiei gastrice — împreună cu un antihistaminic de sinteză, care inhibează celelalte efecte ale histaminei, cu excepţia celor gastrosecretorii (33).

Studiul secreţiei gastrice la gravide a arătat variaţii foarte largi, iar numărul cercetărilor publicate, mai ales al celor longitudinale, este încă redus, de aceea modificările gastrosecretorii din timpul sarcinii sînt încă incerte (32). Prin testul maximal cu histamină (0,4 mg/10kg), care provoacă secreţia gastrică maximă stimulînd întreaga masă de celule secretante, s-a constatat că răspunsul gastrosecretor este semnificativ diminuat în primele două trimestre de sarcină şi tinde să revină spre valorile de la negravide în ultimul trimestru. Astfel, pe nemîncate, în sucul gastric recoltat timp de 45 min., la negravide se găsesc în medie 63±7,8 mg HCl, la gravidele în primul trimestru 79±20 mg, în trimestrul al doilea 36±12 mg, în ultimul trimestru 107±28 mg, iar după histamină în sucul recoltat timp de 30 min. aciditatea a crescut la negravide în medie la 360±44 mg, la gravidele în primul trimestru la 349±30 mg, la cele în trimestrul al doilea la 262±46 mg şi la cele în ultimul trimestru la 419±52 mg (53). Scăderea acidităţii gastrice în primele două trimestre ale sarcinii a fost explicată prin alterarea reactivităţii celulelor secretante de HCl la histamină sau prin diminuarea numărului celulelor parietate funcţionale consecutiv excesului de hormoni estro-progestativi. Dar administrarea de estrogeni şi de 17α-hidroxiprogesteron acetat la negravide ulceroase nu a influenţat secreţia gastrică de HCl şi pepsină, în schimb a crescut considerabil secreţia de mucus (56). Nu este exclus ca în cazul administrării de histamină exogenă modificarea gastrosecretorie să fie datorată şi distrugerii parţiale a histaminei injectate, ca urmare a creşterii imense a activităţii histaminazei serice de origine placentară. Dealtfel, alte studii nu au confirmat rezultatele menţionate anterior, constatînd că în timpul sarcinii nu se modifică concentraţia HCl liber din sucul gastric (28, 15). În ceea ce priveşte activitatea peptică a sucului gastric, se pare că ea variază asemănător cu aciditatea, cel puţin pe baza determinării pepsinemiei, care se admite că reflectă activitatea secretorie gastrică (30). Valorile pepsinemiei, diminuate în primele două trimestre de sarcină, încep să crească în trimestrul ultim şi ating un maximum în *post partum*, revenind la normal de-abia după 120—140 de zile (28).

Tonusul şi motilitatea gastrică, studiate în special prin determinarea timpului de evacuare din stomac a unor prînzuri apoase standard, din cauza pericolului pentru făt a unor examene radiologice prelungite, sînt diminuate în timpul sarcinii. Astfel, timpul de evacuare gastric, apreciat prin dispariţia din aspirat a unui colorant (albastru de metilen), variază la gravide între 80—130 min. faţă de 50 min. la negravide (29). Timpul de evacuare a stomacului depinde însă şi de natura conţinutului gastric, deoarece procesul este condiţionat nu numai de forţa propulsivă, dar şi de mecanismele inhibitoare, reglate de receptori din duoden şi intestinul superior (43). De aceea, alţi autori care au studiat timpul de evacuare gastrică a apei sau a unei soluţii cloruro-sodice izotone au obţinut valori nemodificate, iar după administrarea a 750 ml soluţie cloruro-sodică au găsit, la gravide, un timp de semievacuare de 17,8 min. faţă de 11,2 min. la negravide, evacuarea totală făcîndu-se în 119,5 min. şi, respectiv, 74,8 min. (28) şi cantitatea rămasă în stomac, după 30 min., fiind de 275 ml la gravide şi de 186 ml la negravide.

De asemenea, ingestia unei soluţii hipertone de glucoză este urmată de o evacuare mai lentă la gravide decît la negravide, deoarece evacuarea se face numai după izotonizarea soluţiei, proces care are loc mai lent în cazul unui stomac hipoton. Această constatare ar explica frecvenţa greţurilor descrise la gravide după ingestia de soluţii zaharoase (34).

Evacuarea întîrziată gastrică este consecinţa, pe de o parte, a atoniei prezentă pe tot tubul digestiv şi, pe de altă parte, a modificărilor poziţiei stomacului din cauza împingerii în sus de către fundul uterului. Subliniem că atonia gastrică afectează şi sfincterul cardial şi segmentul inferior al esofagului, ceea ce permite refluxul de suc gastric acid în esofag şi explică pirozisul. Diminuarea tonusului gastric a fost invocată pentru a explica greaţa atît de frecventă la gravide; această explicaţie a reieşit din cercetările care au arătat că stimularea calorică vestibulară determină greaţă doar dacă se produce concomitent diminuarea tonusului gastric şi întreruperea contractilităţii stomacului, în timp ce după administrarea de neostigmină şi atropină stimularea calorică vestibulară nu mai provoacă greaţă, deoarece tonusul şi motilitatea gastrică se menţin.

Intestinul subţire

Cu toate că deţine roluri fundamentale în digestia şi absorbţia substanţelor nutritive, intestinul subţire a fost încă insuficient investigat în timpul sarcinii. Se admite clasic că sarcina încetineşte şi activitatea motorie a intestinului subţire, ca dealtfel a întregului tract digestiv. Timpul în care străbate distanţa stomac-cec o capsulă încărcată cu mercur a fost în medie de 51,7±9,6 ore la negravide şi de 57,9±12,1 ore la gravide între 12—20 de săptămîni (57); la 8 din 22 de gravide investigate timpul de tranzit a depăşit chiar 60 de ore. Apare probabil că tranzitul intestinal încetinit favorizează digestia alimentelor şi absorbţia principiilor nutritive, dar această ipoteză este sprijinită doar pe foarte puţine dovezi.

Extrem de interesantă apare observaţia unei tinere care după trei rezecţii succesive de intestin subţire pentru ileită stenozantă, consecutiv cărora mai avea doar aproximativ 1 m de intestin, prezenta un sindrom de malabsorbţie, cu două-patru scaune lichide pe zi, cu un conţinut bogat în grăsimi, fibre musculare şi vegetale nedigerate. După ce a rămas gravidă s-a produs o ameliorare semnificativă a funcţiilor intestinale, avea un singur scaun pe zi, legat, cu un conţinut redus de substanţe nutritive nedigerate. După naştere situaţia a revenit la starea anterioară sarcinii, aceeaşi evoluţie fiind prezentă la trei sarcini succesive (48). Absorbţia intestinală în cazul unui regim normal şi a unui intestin cu proprietăţi morfofuncţionale normale se face maximal, de aceea la gravide procesul nu poate fi mult influenţat calitativ şi, ca urmare, surplusul energetico-plastic este realizat prin creşterea aportului alimentar. În schimb în situaţii ca aceea descrisă înainte, sarcina se pare că ameliorează, prin mecanisme încă nestudiate, atît digestia, cît şi absorbţia intestinală.

Absorbţia intestinală în timpul sarcinii a fost studiată îndeosebi în privinţa unor factori necesari hematopoiezei (fierul, vitamina B_{12} şi acidul folic), în legătură cu anemia „fiziologică“ a gravidelor. Astfel, după administrarea unei anumite doze de sulfat feros marcat cu ^{59}Fe, negravidele absorb în medie 32% din aceasta iar gravidele 75% la 6 luni şi aproape 90% la termen (31). Aceste rezultate nu demonstrează însă obligatoriu o creştere a capacităţii absorbtive a mucoasei intestinale pentru fier, ci doar o creştere a cantităţii absorbite din cauza necesităţilor crescute, deoarece aceeaşi creştere se constată şi la negravide în carenţă marţială. În schimb, după administrarea orală a unei doze de acid folic, după „saturarea“ prealabilă a organismului cu această vitamină, se constată la gravide o creştere mai puţin importantă a concentraţiei sanguine a vitaminei decît la negravide (14). Experienţa nu este însă concludentă pentru o diminuare a absorbţiei intestinale, deoarece concentraţia sanguină a unei substanţe administrată oral depinde de multipli factori, printre care: captarea tisulară, diluţia în lichidele organismului, fixarea pe proteine şi excreţia renală. Dealtfel, cercetări mai noi nu au confirmat că în timpul sarcinii scade absorbţia intestinală a acidului folic (42).

Intestinul gros

Activitatea funcţională a colonului suferă de asemenea modificări în timpul sarcinii. Astfel, tranzitul colic este încetinit ca urmare a diminuării tonusului şi peristaltismului întregii musculaturi digestive. Resorbţia apei şi a sodiului din conţinutul colic este intensificată, aşa cum reiese din constatarea că, după instilarea de soluţie Tyrode deasupra valvulei ileocecale, în 25 min. negravidele au absorbit 1,16 ml apă şi 323 µEq Na, iar gravidele în prima jumătate a sarcinii 1,84 ml apă şi 470 µEq Na (57). Această modificare a fost atribuită activităţii crescute a sistemului R.A.A., care stimulează resorbţia apei şi a sodiului, nu numai la nivelul tubilor renali, dar şi în colon (51). Încetinirea tranzitului colic, creşterea resorbţiei de apă, diminuarea activităţii fizice şi, în sarcinile avansate, compresiunea sigmoidiană de către prezentaţia fetală, sînt factorii care explică constipaţia obişnuită a gravidelor.

Fiziopatologia tubului digestiv la gravide

Modificările secretorii şi motorii digestive determinate de starea de graviditate pot influenţa evoluţia unor boli digestive preexistente sarcinii sau pot favoriza apariţia unor complicaţii viscerale abdominale.

Ulcerul peptic este foarte rar întîlnit la gravide, mai ales ca primă manifestare. Pe o statistică efectuată pe aproape 23 000 de gravide, studiate în curs de zece ani, numai 12 au fost internate pentru simptomatologie ulceroasă şi, dintre acestea, numai la şase manifestările erau acute (4). Poate că raritatea ulcerului peptic la gravide să fie şi consecinţa dificultăţilor de diagnostic, deoarece anumite simptome (greţuri, vărsături, dispepsie, pirozis) pot fi luate drept manifestări ale sarcinii, iar examenul radiologic este contraindicat din cauza pericolelor fetale. Ulcerul peptic preexistent sarcinii, în general, se pare că prezintă o ameliorare în perioada gestaţională. Pe un studiu efectuat pe 118 gravide cu ulcer peptic în cursul sarcinii 44,8% nu au mai avut manifestări clinice, la 43,4% simptomatologia s-a ameliorat, iar la 11,8% nu s-au produs modificări (16). După naştere, simptomatologia ulceroasă a revenit după trei luni la jumătate din pacientele studiate, după şase luni la trei sferturi dintre ele şi după doi ani aproape la toate. Ameliorarea manifestărilor ulcerului peptic în timpul sarcinii este atribuită de cei mai mulţi autori diminuării secreţiei şi motilităţii gastrice, în timp ce alţi autori apreciază că efectele benefice ar fi datorite în special regimului alimentar, în care intră şi cantităţi crescute de lapte (20). S-au comunicat şi un număr redus de cazuri în care sarcina a activat un ulcer latent, sau a agravat manifestările unui ulcer preexistent. În ultimul trimestru al sarcinii sau în primele zile *post partum* s-au observat uneori chiar complicaţii extrem de grave (hemoragii, perforaţii), însoţite în trecut de o mortalitate masivă, din cauză că se intervenea tîrziu, simptomatologia fiind neconcludentă sau modificată de starea de graviditate. Actualmente, printr-un diagnostic precoce şi cu anestezie-reanimare corectă, se aplică acelaşi tratament ca la negravide şi rezultatele terapeutice s-au îmbunătăţit simţitor. Uneori, printr-o intervenţie chirurgicală pot fi salvaţi atît mama, cît şi fătul, iar în cazurile în care viaţa mamei este în pericol din cauza unei hemoragii sau a peritonitei, supravieţuirea fetală devine o preocupare secundară. Ulcerul perforat, din cauza iritaţiei peritoneale sau a intervenţiei chirurgicale, declanşează adeseori naşterea prematură sau avortul. Dacă hemoragia ulceroasă este suficient de gravă ca să necesite intervenţie chirurgicală, sarcina este aproape de termen şi starea gravidei permite, se va face întîi cezariană şi apoi se va interveni pe stomac. Operaţia cezariană este însă interzisă în cazul perforaţiei unui ulcer peptic cu peritonită (6).

Ileusul mecanic, complicaţie foarte rară a sarcinii, este produs prin volvulus sau mai frecvent prin obstrucţie datorită unei bride peritoneale, consecinţă a unei operaţii anterioare. Manifestările clinice sînt cele obişnuite, dar diagnosticul este îngreuiat din cauză că unele manifestări clinice pot induce în eroare; astfel, dacă ileusul survine în primul trimestru, vărsăturile pot fi atribuite sarcinii, iar durerea abdominală la o gravidă în ultimul trimestru poate fi confundată cu începutul travaliului, cu un chist de ovar torsionat sau cu *abruptio placentae*. Manifestările clinice se agravează rapid şi după şase-opt ore de la debutul clinic durerile abdominale se atenuează, dar diureza scade, urinile sînt foarte concentrate, se instalează o deshidratare intensă deoarece s-a constituit cel de-al treilea sector hidric, se produce o acidoză metabolică prin insuficienţă renală funcţională, asociată mai tîrziu şi cu o acidoză respiratorie, din cauza ridicării diafragmului şi a atelectaziei concomitente.

Tratamentul chirurgical al ileusului mecanic la gravide nu diferă de cel aplicat în afara sarcinii, dar trebuie efectuat cît mai rapid posibil şi, mai ales, după o corectă reanimare preoperatorie. Dacă sarcina este aproape de termen şi uterul gravid împiedică accesul la leziune, se va face întîi cezariană, dar dacă accesul nu este împiedicat uterul nu va fi atins. Operaţia intestinală va fi minimă, dar dacă există o ansă compromisă se va face rezecţia ei, iar în cazul obstrucţiei localizată pe colon, din cauza riscului de dezunire a suturilor, se va face colostomie sau cecostomie (6).

Un tip special de ileus mecanic a fost observat între lunile a patra şi a şasea de sarcină, aproape de termen sau, mai frecvent, la scurtă vreme după naştere. În *post partum* debutează printr-o durere în abdomenul inferior, urmată de distensie progresivă abdominală, iar la examenul clinic se decelează distensia imensă a colonului de la cec pînă la strîmtoarea pelviană. Cauza acestui ileus mecanic este compresiunea exercitată de către uterul încarcerat în pelvis, iar plasarea pacientei în poziţie genu-pectorală, urmată de împingerea uterului în abdomen, este urmată de o emisie de gaze şi dispariţia ileusului.

Ileusul dinamic nu este rar după naştere, dar, cu toate că abdomenul este mult destins, pacienta nu are nici dureri, nici vărsături, şi tulburarea dispare fără tratament în 24—48 de ore. Se cunoaşte, de asemenea, ileusul dinamic postoperator, care se instalează în primele 24—48 de ore după operaţii (cezariene etc.) şi este caracterizat prin distensia atît a intestinului subţire, cît şi a colonului, după care funcţia intestinului subţire se reia înaintea celei a colonului. În cazul cînd ileusul nu dispare, se va căuta cauza sa, pentru a se aplica tratamentul adecvat. Această cauză poate fi o peritonită bacteriană sau chimică, un hematom sau o infecţie retroperitoneală, depleţii electrolitice (de sodiu sau potasiu), septicemia, pneumonia sau uremia. Tratamentul va trebui să înlăture cauza şi să corecteze tulburările electrolitice şi volemice.

O formă specială de ileus dinamic, localizat la o parte a colonului, a fost descrisă în special după operaţii cezariene. Instalată aproximativ în a treia zi postoperator, această rară complicaţie este caracterizată printr-o dilataţie persistentă, neobstructivă, localizată la nivelul jumătăţii drepte a colonului, în timp ce jumătatea stîngă, ca şi intestinul subţire, sînt aproape normale. Mecanismul acestui ileus dinamic nu este cunoscut, dar se presupune că ar fi consecinţa unui dezechilibru între inervaţia simpatică şi cea parasimpatică a colonului. În unele cazuri s-a constatat o mobilitate excesivă a cecului şi a colonului transvers, probabil din cauza unei rotaţii inadecvate a intestinului în timpul dezvoltării embrionare. Existenţa unui mezou lung permite ca uterul gravid să împingă în sus cecul din pelvis, ceea ce are ca urmare o torsionare a colonului la nivelul unde este fixat la peretele abdominal şi anume la flexura splenică. Cu ocazia operaţiei cezariene colonul drept destins se ridică şi mai mult în abdomen, ceea ce are ca rezultat o angulare acută sau o torsiune la flexura splenică şi o obstrucţie incompletă. Uneori, situaţia se rezolvă prin corectarea tulburărilor electrolitice şi a hipovolemiei şi prin evacuarea gazelor printr-un tub intestinal. Alteori, însă, situaţia se agravează progresiv şi, din cauza pericolului de perforare a cecului, este necesar să se intervină chirurgical, făcînd o colostomie pe transvers, sau mai bine o cecostomie de decompresiune.

Ileita regională, care poate debuta în timpul sarcinii, dar de cele mai multe ori preexistă acesteia, nu prezintă la gravide manifestări clinice diferite de cele de la negravide. Pacientele obișnuit au un sindrom de malabsorbție, care include anemia, hipoproteinemia și o „hipoprotrombinemie“ prin defecte în absorbția vitaminei K. Forma acută este diagnosticată adesea cu ocazia laparotomiei, iar forma cronică, prin examenul radiologic. În forma acută este indicată intervenția rapidă, dacă există obstrucție intestinală sau o perforație cu peritonită generalizată sau abces și se va efectua, ori de cîte ori starea pacientei permite, o rezecție intestinală. Anastomozele care se mai practică uneori de frica pierderii sarcinii sînt de evitat, pentru că sînt de obicei urmate de o evoluție postoperatorie dificilă și în peste două treimi din cazuri se soldează cu moartea fătului și a mamei. Tratamentul cu steroizi va fi făcut cu multă prudență și cu doze netoxice, dat fiind pericolul pentru făt.

Apendicita acută se întîlnește în sarcină cu o frecvență, variabilă după autori, între 1/1895 (10) și 1/400 (3) și cu o incidență egală în toate perioadele sarcinii. Se pare că sarcina nu favorizează apariția unei apendicite acute și nici acutizarea unei apendicite cronice sau subacute (3), cu toate acestea frecvent la gravidele cu apendicită acută există în antecedente fenomene dureroase în fosa iliacă dreaptă. Simptomatologia este aceeași ca la negravide, dar diagnosticul este adeseori întîrziat din cauza modificărilor poziției apendicelui, uterul gravid împingînd în sus și în afară baza apendicelui, vîrful lui se rotează în sens invers acelor ceasornicului, ajungînd la termen deasupra rinichiului drept. De aceea, în cazul unei apendicite acute, zona cea mai dureroasă va fi cu atît mai sus situată cu cît sarcina este mai avansată. În cazul unei supurații există pericolul unei difuziuni rapide, deoarece contracțiile uterine împiedică localizarea infecției, iar epiploonul nu poate ajunge pînă la apendicele inflamat. De aceea și prognosticul apendicitelor acute era pînă nu de mult extrem de grav, atît pentru mamă cît și pentru făt. Astfel, pe o statistică mai veche (9), efectuată pe 373 de cazuri de apendicită acută în timpul sarcinii, s-a găsit o mortalitate globală de 4,6%, repartizată astfel: 0 în primul trimestru, 3,9% în cel de al doilea, 10,9% în ultimul trimestru și 16,7% în cazurile care au prezentat simptomele în timpul travaliului. Progresele recente și diagnosticul mai precoce au făcut ca mortalitatea să scadă la 1,6%, într-un studiu mai recent, efectuat pe 62 de gravide (54). Prognosticul fetal este întunecat din cauza posibilității avortului sau a nașterii premature, mai ales în prezența peritonitei. Pierderile fetale sînt apreciate de cei mai mulți autori în jur de 15%. Pe o statistică veche a chirurgilor scandinavi s-a găsit că în 274 de cazuri de apendicită acută simplă mortalitatea fetală a fost de 11,4%, iar în cazurile de apendicită cu peritonită mortalitatea a crescut la 72%. După douăzeci și cinci de ani, statistica arată aceeași frecvență a pierderilor fetale în apendicita acută simplă, dar o scădere de 35% a mortalității fetale în cazurile de peritonită apendiculară. Într-o statistică mai recentă, avorturile spontane au scăzut sub 5% în apendicitele simple și între 8—10% în peritonitele apendiculare. Administrarea progesteronului înainte și după intervenție a scăzut și mai mult numărul feților pierduți. Tratamentul chirurgical este obligatoriu și trebuie instituit cît mai precoce, pentru a se evita producerea perforației apendiculare și a peritonitei. De aceea, pe bună dreptate, actualmente se consideră că mortalitatea prin apendicită acută este legată de timpul scurs pînă la efectuarea apendicectomiei (6).

Colita ulceroasă este o complicație rară a sarcinii. Cele mai multe cazuri sînt diagnosticate înainte de sarcină dar, dacă erau în remisiune de mai mulți ani, există multe șanse să se activeze în timpul sarcinii; la gravidele labile, cu alternanțe de evoluție și remisiune, exacerbarea simptomatologiei a fost observată în 50—60% din cazuri (6). Alți autori susțin însă că în timpul sarcinii evoluția colitei ulceroase s-a ameliorat la jumătate din gravide, s-a agravat la un sfert și nu a prezentat modificări la celălalt sfert (45). Cei mai mulți autori au ajuns la concluzia că sarcina nu exercită influențe nocive asupra evoluției colitei ulceroase (21, 23).

Tratamentul colitei ulceroase în timpul sarcinii va fi cel obișnuit și va consta din administrarea unui regim cu puține reziduuri, antispastice, sulfamide și steroizi. Terapia cu steroizi, care este periculoasă pentru făt, va fi administrată în doze mult mai mici decît la negravide. Eșecul tratamentului medical, o hemoragie gravă sau o peritonită, pun indicații pentru tratamentul chirurgical, care, atunci cînd starea gravidei o permite, va consta din colectomie abdominală cu ileostomie (6).

Ficatul

Organ la nivelul căruia au loc multiple și complexe procese metabolice, ficatul nu prezintă în timpul sarcinii modificări semnificative, structurale sau funcționale.

Greutatea ficatului nu se modifică la femeia gravidă, spre deosebire de animalele de laborator (șobolan), la care ficatul se mărește în timpul gestației (17). De asemenea, cu toate că Hofbauer (1907) susținea că examenul histologic al ficatului de gravidă evidențiază diminuarea glicogenului, concomitent cu creșterea depunerilor lipidice și pigmentare în acinii centrali, precum și dilatarea canaliculelor biliare, a venei centrolobulare și a afluenților săi, cercetări mai recente, efectuate pe biopsii hepatice, nu au confirmat aceste modificări structurale, care probabil erau instalate *post mortem* (8,1). Cercetări minuțioase, inclusiv electronomicroscopice, au demonstrat că sarcina produce doar modificări histologice hepatice minime, ca de exemplu diferențe în dimensiunile hepatocitelor, creșterea numărului și apariția unor neregularități ale nucleilor hepatocitari, creșterea discretă a conținutului glicogenic și lipidic al hepatocitelor, ușoară hiperplazie a celulelor Kuppffer și, uneori, apariția unor celule mononucleate în spațiile portale (18, 37).

Fluxul sanguin hepatic nu se modifică în timpul sarcinii, pe un lot mic de gravide el prezentînd următoarele valori medii trimestriale: 1 803, 1 600, 1 414ml/min. / 1,73m², comparativ cu o medie de 1 548/min./1,73m² la negravide (52). Dat fiind că în ultimul trimestru al sarcinii debitul cardiac și volemia cresc cu 30—40% și fluxul sanguin hepatic nu se modifică, rezultă că o cotă mai mică din debitul cardiac irigă ficatul și anume doar 28%, față de 35% la negravide. Dar, deoarece volumul hepatic nu se modifică, irigația sanguină pe unitatea de masă hepatică și pe minut nu se schimbă (2).

Testele de explorare a funcțiilor metabolice hepatice, de asemenea, nu prezintă modificări semnificative în timpul sarcinii. Astfel, administrarea de glucagon la gravide în ultima lună determină o creștere medie a glicemiei de 42 mg/100 ml, comparativ cu o medie de 31 mg/ 100 ml la negravide, diferența fiind nesemnificativă statistic (12). Această constatare permite afirmația că depozitele glicogenice hepatice și mobilizarea lor nu sînt modificate. În schimb, modificările care survin în rata sintezei unor proteine determină atît scăderi ale proteinemiei totale, cît și schimbarea raportului dintre fracțiunile proteice, albuminele scăzînd, iar globulinele α și mai ales β crescînd, în special în ultimul trimestru, ceea ce face ca valoarea raportului A/G să scadă. Modificările menționate sînt însă de cele mai multe ori atît de discrete încît nu influențează testele de disproteinemie (testul cu timol sau cu cefalină), decît la un număr foarte redus (sub 10%) dintre gravidele normale. Tot ca urmare a modificărilor sintezei hepatice de proteine a fost interpretată și creșterea activității unor enzime sintetizate de ficat, ca de pildă fosfataza alcalină, leucinaminopeptidaza, 5′-nucleotidaza. Cercetări mai recente, care au evidențiat existența unor izoenzime de proveniență placentară cu aceeași activitate ca a enzimelor menționate, complică interpretarea creșterii acestor enzime, care pare a fi datorată izoenzimelor sintetizate de placentă (47). În timpul sarcinii lacticodehidrogenaza și transaminazele (GOT, GPT) nu își modifică activitatea, dar prezintă ușoare creșteri în timpul travaliului, iar activitatea pseudocolinesterazei serice scade proporțional cu aceea a albuminelor. În ceea ce privește lipidele, s-a menționat la capitolul „Sîngele“ că în sarcină cresc toate fracțiunile lipidice serice, atît ca urmare a stimulării lipolizei, cît și ca rezultat al activării sintezei hepatice de lipide din glucide.

Testele de explorare a funcției de epurare hepatică și, în special, diversele variante ale epurării bromsulfonftaleinei (BSP), reprezintă cele mai bune mijloace de apreciere a funcționalității hepatice. BSP este un colorant ftaleinic bromat, care injectat intravenos se leagă aproape în totalitate de proteinele plasmatice, în special de albumine, fiind apoi captat din sînge de hepatocite, printr-un mecanism saturabil și, după conjugare, în special cu glutation, fiind eliminat în canaliculele biliare printr-un mecanism activ. Testele cu BSP prezintă discrete modificări în timpul sarcinii. Astfel, retenția de BSP — cantitatea de colorant prezentă în ser după 45 min. de la injectare intravenos a 5 mg/kilocorp (normal sub 5%) — în sarcini de obicei are valori sub limita admisă ca normală, cu excepția a 5—10% din gravidele normale, la care retenția este de 5—10%. Aceste cazuri, interpretate de unii autori ca o dovadă a întîrzierii în excreția BSP sau a competiției cu estrogenii pentru anumite situsuri comune intrahepatocitare (65), sînt atribuite de alți autori avidității crescute a proteinelor plasmatice pentru colorant (19). Ambele modificări se admite că se datorează excesului de estrogeni, deoarece au putut fi provocate prin injectare de estradiol la negravide (49). Prin perfuzia prelungită de BSP se poate determina capacitatea relativă a ficatului de a stoca BSP (*S*) și rata maximă a excreției colorantului în bilă T_m (BSP). În prima jumătate a sarcinii, prin acest test s-a dovedit că atît *S* cît și *Tm* nu sînt modificate, în timp ce în cea de a doua jumătate a sarcinii *S* crește cu 22% și *Tm* scade cu 27% (18), iar *post partum Tm* se normalizează în prima săptămînă, iar *S* mai lent. Aceste rezultate dovedesc că în cea de a doua jumătate a sarcinii crește capacitatea hepatocitelor de a stoca BSP, dar nu permit aprecieri asupra capacității lor de a excreta colorantul în bilă. Studiul dinamicii diminuării concentrației serice a BSP după o injecție unică a arătat că în ultimele două luni de sarcină crește ușor rata extracției colorantului din plasmă, se dublează rata de revenire a BSP din ficat în plasmă și scade cu 1/2—1/3 rata de transport din ficat în bilă.

Probabil că în timpul sarcinii au loc modificări asemănătoare și în ceea ce privește bilirubina, care are un circuit asemănător celui al BSP. La gravidele normale bilirubina totală nu se modifică decît la aproximativ 15%, la care s-au găsit valori peste 10 mg/l. Creșterile bilirubinemiei au fost incriminate în patogenia pruritului observat la unele gravide normale (36). Injectarea intravenos de bilirubină, mai ales în cea de a doua jumătate a sarcinii, este urmată de o retenţie crescută, al cărei mecanism ar putea fi asemănător cu cel al BSP (62), dar s-ar putea să intervină şi diminuarea conjugării bilirubinei cu acid glucuronic, ca urmare a inhibării progesteronice a glucuroniltransferazei (3,66).

Fiziopatologia hepatică la gravide

Ficatul normal anterior sarcinii se adaptează perfect la suprasolicitările impuse de starea gravidică. În schimb, cu ocazia intervenţiei unor complicaţii ale sarcinii sau a unor afecţiuni grave apărute incidental la gravide, sau, în sfîrşit, în cazul unor afecţiuni hepatice cronice preexistente sarcinii se pot produce grave perturbări ale activităţilor hepatice, care reprezintă un risc crescut, atît pentru mamă, cît mai ales pentru făt (7,17).

I. Hepatopatiile în complicaţii ale sarcinii includ pe acelea care se instalează ca urmare a vărsăturilor incoercibile din disgravidia de prim trimestru (*hiperemesis gravidarum*), pe acelea din disgravidiile de ultim trimestru, atrofia grasă acută a sarcinii, colestaza intrahepatică de sarcină.

Hiperemesis gravidarum, complicaţie a cărei frecvenţă a scăzut progresiv, ajungînd la 2/1 000 de sarcini, debutează obişnuit prin vărsături matinale, care se intensifică ulterior, devenind incoercibile. Ca urmare, gravida nu se mai poate alimenta şi, în acelaşi timp, pierde mari cantităţi de apă şi electroliţi. Manifestările clinice sînt determinate de deshidratarea, obişnuit hipotonă, cu hipovolemie, cetoza „de foame“ şi alcaloza metabolică. În cazurile grave deshidratarea şi inaniţia determină alterări funcţionale şi apoi structurale hepatice şi renale. Astfel, testul retenţiei BSP arată la 45 min. retenţii superioare valorii de 10% la 60% dintre gravidele examinate (2), iar perfuzia prelungită de BSP arată că transportul colorantului din hepatocit în bilă *(Tm)* este deprimat în medie cu 46%, faţă de media obţinută la gravidele normale în prima jumătate a sarcinii, în timp ce *S* nu este modificat, excepţie făcînd doar gravidele la care valoarea *Tm* era foarte scăzută. La o treime din gravidele cu *hiperemesis* s-au evidenţiat creşteri ale bilirubinemiei totale (peste 1,2 mg/100 ml), datorate creşterii, atît a formei neconjugate, cît şi a celei conjugate (40). Activitatea GOT a fost uşor crescută la o treime din aceste gravide (2), în timp ce testele de floculare cu timol sau cefalină au fost găsite doar rareori anormale.

Examenele biopsice nu decelează întotdeauna leziuni histologice hepatice iar, cînd există, ele sînt discrete, fiind reprezentate de încărcarea grasă centrolobulară, diminuarea dimensiunilor hepatocitelor şi a conţinutului lor glicogenic. Examenele necropsice au arătat diminuarea volumului hepatic, iar histologic o degenerescenţă grasă hepatocitară, mai frecvent situată centrolobular, dar şi periportal, uneori chiar panlobular, prezenţa frecventă a depunerilor de pigmenţi biliari în celulele Kupffer şi în hepatocitele centrolobulare.

Alterările hepatice din *hiperemesis gravidarum* sînt rapid reversibile prin corectarea defectului nutriţional. Cazurile netratate la timp ajungeau în trecut la exitus prin encefalopatie Wernicke, depleţii de volum şi tulburări ale echilibrului acido-bazic.

Disgravidiile din ultimul trimestru, complicaţii grave, prezente în special la primipare, determină între altele şi leziuni hepatice, a căror semnificaţie patogenică nu poate fi încă just apreciată.

Investigaţiile de laborator la aceste gravide au furnizat rezultate foarte variate, în funcţie de gravitatea sindromului. Astfel, bilirubinemia a fost găsită rareori crescută, dar şi în aceste cazuri creşterile au fost minime. Din 90 de cazuri de eclampsie cu sfîrşit letal, icterul a fost prezent numai la 10, consecinţă a hemolizei exagerate (59,60), dovadă fiind hemoglobinemia însoţită de hemoglobinurie şi de cilindri hemoglobinici în lumenul tubilor renali. Testele cu timol şi cefalină sînt de obicei negative, iar activitatea crescută, a unor enzime, ca fosfataza şi transaminazele, mai ales în eclampsie, pare a fi mai degrabă cu indiciu al leziunilor placentare, decît al celor hepatice. Cu toate că frecvenţa anomaliilor enzimatice este cu atît mai mare cu cît disgravidia este mai severă, aceste corelaţii nu sînt semnificative statistic. Testele cu BSP au furnizat de asemenea rezultate variate, cei mai mulţi autori semnalînd creşteri ale retenţiei de BSP, mai frecvente la gravidele cu preeclampsie decît la cele normale.

Leziunile morfopatologice hepatice descrise la gravidele cu gestoze sînt variate ca extindere şi gravitate. Clasic se admite că leziunea hepatică caracteristică gestozelor este necroza hemoragică a periferiei lobulilor hepatici, difuză sau localizată doar la unii lobuli, consecinţă a desprinderii cordoanelor celulare de pe teaca lor conjunctivă, ca urmare a extravazărilor de sînge şi/sau plasmă. Uneori, se găsesc însă şi leziuni hepatocelulare medio- sau centrolobulare, atribuite de unii autori (24) inaniţiei relative. Cercetări mai recente, efectuate prin puncţii biopsice hepatice, au arătat că doar un număr redus de gravide cu gestoze prezintă anomalii structurale hepatice, iar la cele cu eclampsie leziunile hepatice, cînd există, sînt variabile, constînd în necroză periportală, hemoragii şi depuneri fibrinoase în sinusoide, necroză şi tromboze prin depuneri de fibrină în arteriolele mici etc.

Ficatul gras acut de sarcină, sau atrofia galbenă acută obstetricală a ficatului (60), este o complicaţie rară, dar extrem de gravă, care apare mai ales în cel de al treilea trimestru al sarcinii, uneori şi în cel de al doilea. Boala, care seamănă cu hepatita virală fulminantă, debutează prin anorexie, vărsături severe, dureri abdominale, frecvent hematemeze, iar după una-două săptămîni se instalează un icter intens. În continuare, starea gravidei se alterează rapid, apare o stare depresivă care evoluează spre comă şi adeseori moarte în cîteva ore. Obişnuit se produce naşterea prematură, iar mortalitatea maternă şi cea fetală depăşesc 80%.

Cercetările biochimice au evidenţiat o hiperbilirubinemie, prin creşterea atît a formei neconjugate cît şi a celei conjugate, de cele mai multe ori cu valori sub 10 mg/100 ml, dar în 20% din cazuri valorile erau pînă la 30 mg/100 ml. Timpul Quick este mult alungit, la 70—75% din paciente avînd valori sub 50% din cele normale, activitatea GOT este obişnuit moderat crescută, dar în 40% din cazuri valorile depăşesc 400 U., testul cu timol este normal în 80—90% din cazuri. S-au constatat şi creşteri ale activităţii amilazei serice — consecinţă a pancreatitei — creşteri ale ureei şi creatininei prin insuficienţă renală, diminuarea bicarbonatului seric, datorită acidozei metabolice.

Examenele histologice hepatice arată prezenţa unor multiple microparticule lipidice în hepatocite, mai ales în zona centrală şi mediană a lobulului, fără necroză hepatocitară, iar în celulele Kupffer prezenţa de detritusuri celulare şi pigmenţi, dovadă a necrozei celulare. Leziuni de degenerescenţă grasă se găsesc şi în tubii renali, pancreatita este obişnuit prezentă, iar la nivelul cortexului cerebral se găsesc leziuni ischemice cu atrofie.

Atrofia acută a sarcinii a fost descrisă înainte de introducerea antibioticelor în terapeutică, dar majoritatea cazurilor recente au fost observate la gravide care au primit tetraciclină, mai ales pentru tratamentul pielonefritei. Acest antibiotic inhibează sinteza proteică, atît la bacterii, cît și în celulele mamiferelor și, ca urmare, mărește eliminările urinare de azot ureic. La pacientele cu filtrare glomerulară diminuată ca rezultat al unei nefropatii prealabile, sau chiar al bolii pentru care s-a instituit antibioterapia (pielonefrita etc.), excreția urinară de azot este inadecvată și se instalează azotemia. Grețurile și vărsăturile produse de boală sau chiar de tetraciclină, infiltratul inflamator consecutiv pancreatitei și pierderile urinare de apă și sodiu, produc depleții de volum, cu scăderi suplimentare ale filtrării glomerulare și insuficiență renală funcțională, care explică creșterea concentrației plasmatice a creatininei, acidului uric și fosforului și scăderea bicarbonatului. Terapia cu tetraciclină determină obișnuit o încărcare grasă a ficatului, neînsoțită însă de tulburări funcționale hepatice, dar la administrarea de doze foarte mari, sau chiar la doze terapeutice, administrate unor gravide cu leziuni renale, tetraciclina provoacă leziunile hepato-celulare menționate. În hepatocit se acumulează în special trigliceride, probabil ca urmare a unei tulburări în eliberarea lor din hepatocit în plasmă, din cauza lipsei unui acceptor proteic sau a alterării încorporării lipidelor în lipoproteine.

Nu s-a explicat încă de ce majoritatea cazurilor de atrofie grasă acută a ficatului au fost prezente la gravide, mai ales că s-a demonstrat că după injectarea intravenos a antibioticului concentrația sa sanguină, epurarea din sînge, gradul de concentrare hepatică și cantitatea excretată în bilă nu diferă la gravide față de negravide (69); de asemenea, epurarea din sînge a antibioticului nu a fost găsită modificată la gravidele cu pielonefrite, cu excepția unui număr redus la care, din cauza unei nefropatii prealabile sau a pielonefritei, filtrarea glomerulară a avut valori sub 60 ml/min. Probabil că, în asemenea condiții, chiar și dozele terapeutice de tetraciclină devin toxice pentru ficat. Dar, după cum s-a menționat, atrofia grasă acută a sarcinii a fost descrisă înainte de introducerea antibioticelor și se descriu sporadic și acum cazuri la gravide care nu au primit tetraciclină. Etiopatogenia acestor cazuri nu este cunoscută, dar, pe baza similitudinii clinice și morfopatologice, se poate presupune intervenția acelorași alterări biochimice (17).

Colestaza intrahepatică de sarcină, cunoscută și sub multiple alte denumiri [hepatoza colestatică gestațională (3), colestaza obstetricală (39), hepatopatia idiopatică a sarcinii, icter al sarcinii tardive], este un sindrom icteric ușor, rar (0,3% în cadrul unui lot de gravide cu risc studiat la Maternitatea Polizu) (3), instalat de obicei în ultimele patru luni de gestație, deși au fost descrise cazuri de la 7—39 de săptămîni. Boala debutează prin prurit mai ales nocturn, în cazuri ușoare singura manifestare clinică prezentă, iar în cazuri mai severe printr-un icter, instalat de obicei după una-două săptămîni de la debutul pruritului, uneori chiar mai tîrziu. Icterul, cînd există, este discret, de tip obstructiv, nu alterează starea generală a gravidei și dispare la una-două săptămîni după naștere.

Examenele biochimice demonstrează o hiperbilirubinemie totală obișnuit sub 7 mg/100 ml, datorată creșterii bilirubinei directe (40), însoțită de eliminări urinare de bilirubină și urobilinogen, creșteri moderate ale activității unor enzime serice (fosfataza alcalină, GOT și GPT), creșteri ușoare ale colesterolemiei încadrate în limitele valorilor normale ale gravidei, creșterea β-lipoproteinelor și a fosfolipidelor serice, testele cu timol și cefalină negative. Aceste modificări biochimice demonstrează existența unui icter obstructiv incomplet, iar examenele morfopatologice arată o colestază intrahepatică fără alterări ale lobulului hepatic, canalicule biliare dilatate sau chiar obstruate prin trombi biliari, iar la nivelul hepatocitelor se constată creșterea numărului lizosomilor, mitocondriile mărite, alungite, neregulate, reticulul endoplasmic dilatat și vacuolizat. Nu s-au putut stabili corelații între gradul alterărilor structurale hepatice și gravitatea manifestărilor clinice. Dealtfel, aceste alterări nu reprezintă decît o exagerare a condițiilor obișnuite din sarcină, care au ca rezultat dificultăți în transferul bilirubinei în canaliculele biliare (26).

Sindromul se repetă cu ocazia sarcinilor ulterioare — de aci denumirea de icter intrahepatic recidivant dată de Sherlock (61) — cu variații ale intensității icterului de la o sarcină la alta. S-a observat că pacientele care au făcut icter colestatic de sarcină repetă sindromul la administrarea de contraceptive orale, ceea ce a făcut ca sindromul să fie atribuit excesului de estrogeni, prezent mai ales în ultimul trimestru al sarcinii. Dealtfel s-a demonstrat experimental că o serie de hormoni steroizi produc colestază și retenție de BSP prin deprimarea excreției colorantului în bilă. Apariția sindromului numai la un număr redus de gravide a fost explicată prin producerea excesivă de hormoni steroizi, nedemonstrată însă printr-un metabolism anormal al estrogenilor care pare a fi mai degrabă o consecință a colestazei decît cauza ei, sau printr-o sensibilitate neobișnuită a mecanismelor secretorii biliare, ipoteză sprijinită de constatarea recidivei icterului la administrarea ulterioară de contraceptive.

II. **Hepatopatiile intercurente în timpul sarcinii** cuprind hepatitele virale și pe cele provocate de diverse droguri și toxine, precum și disfuncțiile hepatice observate la gravidele cu infecții grave sistemice și pe acelea asociate calculozei biliare.

Hepatita virală cea mai frecventă cauză de icter la gravide, este o infecție cu virusuri variate, care produc tulburări predominant hepatice, dar și numeroase leziuni extrahepatice (digestive, cardiace, respiratorii, neurologice, hematologice) (70). Forma cea mai comună de hepatită virală este produsă de virusurile tip *A* și *B*, dar pot fi implicate și alte virusuri, printre care: citomegalovirusul, virusul Epstein—Barr, virusul febrei galbene, al rubeolei etc. Pe baza criteriilor epidemiologice, clinice, histopatologice și evolutive, hepatitele virale se diferențiază în două forme principale: *hepatita virală tip A (infecțioasă)*, transmisă pe cale digestivă, dar și prin injectare de sînge, ser sau plasmă infectate, cu o perioadă de incubație de trei-cinci săptămîni și cu letalitate și potențial de cronicizare mai reduse și *hepatita virală de tip B (serică)*, transmisă prin injectare de sînge, ser sau plasmă, sau prin seringi, ace, instrumente contaminate de la un bolnav purtător al unei hepatite tip *B*, în general cu o evoluție mai puțin gravă decît precedenta. Cele două tipuri principale de hepatite virale sînt provocate de virusuri diferite și dacă prin depistarea în sîngele bolnavelor a antigenului Australia (AgHbs) — antigenul de suprafață al virionului hepatitic *B* — se poate pune diagnosticul de hepatită virală de tip *B*, diagnosticul specific al hepatitei de tip *A*, pînă nu demult, se făcea prin excludere, eliminînd cazurile la care se evidenția prezența în sînge a antigenului Hbs (67). Recent, prin testul de fixare a complementului și prin testul de hemaglutinare prin aderență imună, clinica s-a îmbogățit cu metode specifice pentru diagnosticul hepatitei virale de tip *A* (68).

Gravidele nu sînt mai susceptibile la hepatită decît restul populaţiei, dar femeile la vîrsta procreaţiei, venind mai frecvent în contact cu excreţiile copiilor la care hepatita este mai frecventă, sînt mai expuse să se infecteze cu virusul hepatitic. Un risc suplimentar este reprezentat de dispensarizarea gravidelor şi multiplele recoltări de sînge care se efectuează în timpul sarcinii. Hepatita virală poate apărea în orice perioadă a sarcinii, dar statisticile arată o frecvenţă mai ridicată în ultimul trimestru, probabil din cauza dificultăţilor de diagnostic în fazele mai precoce, cînd greaţa şi vărsăturile sînt obişnuit atribuite sarcinii. Nu se poate susţine că hepatita virală are o evoluţie mai gravă la gravide decît la negravide, cel puţin în ţările mai dezvoltate; în schimb, în ţările slab dezvoltate, în care malnutriţia şi lipsa de igienă sînt încă obişnuite, hepatita virală rămîne o gravă complicaţie a sarcinii, grevată de o mortalitate foarte ridicată.

Manifestările clinice şi umorale ale hepatitei virale la gravide sînt aceleaşi ca la negravide. În formele benigne, icterul se instalează de obicei după cîteva zile, maximum două săptămîni, după debutul insidios prin manifestări clinice nespecifice: febră uşoară, oboseală, greţuri, vărsături, anorexie, cefalee, frisoane, prurit mai puţin intens ca în colestaza sarcinii, dureri în abdomenul superior prin hepatomegalie, splenomegalie, adenopatii cervicale dureroase etc. Icterul este datorat incapacităţii hepatocitelor de a excreta în bilă bilirubina conjugată, care va fi descărcată în circulaţie şi, ca urmare, scaunele vor fi decolorate şi urina de culoarea ceaiului. Formele grave au uneori un debut fulminant şi o evoluţie letală rapidă şi inexorabilă, alteori hepatita debutează obişnuit şi, după o evoluţie de două — trei săptămîni, se produce o agravare bruscă, tabloul clinic fiind dominat de tulburările encefalopatice şi hemoragice.

Prognosticul matern, cel puţin în formele clinice obişnuite, nu pare a fi diferit de cel al negravidelor, iar în privinţa riscului fetal opiniile diferă, unii autori susţinînd că nu s-au adus suficiente dovezi că avorturile sau naşterile premature ar fi mai frecvente la gravidele cu hepatită virală (17), în timp ce alţii (3) consideră că riscul de avort este redus, în schimb este crescută frecvenţa naşterilor premature şi a morţilor fetale intrauterine. În ceea ce priveşte riscul fătului de a face hepatită, se admite că infectarea intrauterină a fătului ar fi posibilă numai la gravidele cu hepatită virală de tip *B*. Cercetări recente au demonstrat că ambele tipuri de virus hepatitic pot străbate placenta, dar că virusul tip *A* este rapid neutralizat de către anticorpii materni, care au străbătut de asemenea placenta, în timp ce virusul *B*, mai slab antigenic, nu este distrus şi poate determina hepatită, evidentă uneori chiar la naştere, alteori doar în următoarele săptămîni. Deoarece nu toţi copiii din mame cu hepatită virală fac boala, unii autori au pus la îndoială transmiterea transplacentară a virusului, susţinînd că infecţia copilului s-ar face intra- sau postnatal, pe cale orală, iar transplacentar numai atunci cînd există leziuni placentare. Cercetări recente, bazate pe decelarea antigenului Hbs în sîngele cordonului ombilical, au demonstrat transferul transplacentar al virusului în 40 — 50% din cazuri, dar nu au exclus nici posibilitatea infectării copiilor paranatal şi postnatal (5).

Hepatitele toxice şi în special cele medicamentoase sînt foarte rar întîlnite şi nu au nimic specific la gravide. Drogurile care au determinat mai frecvent ictere şi anume clorpromazina şi halotanul, se pare că au în special efecte colestatice intrahepatice şi nu hepatotoxice.

III. **Hepatopatiile preexistente sarcinii** sînt rar întîlnite la gravide, dar s-au raportat și sarcini la paciente cu *hepatite cronice evolutive*. De cele mai multe ori, în aceste condiții, sarcina exercită efecte nocive asupra evoluției hepatopatiei, evidențiate prin intensificarea icterului, în schimb, hepatopatia nu are influență asupra fătului, iar după naștere se revine la starea anterioară sarcinii (35). La pacientele cu *ciroză hepatică*, sarcina este o eventualitate foarte rară, dată fiind amenoreea și anovulația care sînt obișnuite. Dacă totuși se produce o sarcină, în timpul evoluției ei pot apărea hemoragii gastrointestinale prin ruptură de varice esofagiene, nașteri premature, hemoragii mari cu ocazia nașterii și a delivrenței, precum și o frecvență crescută a infecțiilor puerperale. Efectuarea unui șunt porto-cav în timpul sarcinii, dar și mai bine înainte ca femeia să fi rămas gravidă, prin diminuarea presiunii portale, permite de cele mai multe ori ca sarcina să fie dusă la termen și copiii să se nască vii.

Icterul familial benign (boala Gilbert) de asemenea se pare că nu exercită influențe nocive asupra sarcinii. Chiar în cazurile în care s-a observat o accentuare a icterului prin creșterea bilirubinei neconjugate evoluția sarcinii nu a fost influențată și s-au născut feți vii, după o sarcină dusă la termen (46).

Tractul biliar

Căile biliare extrahepatice și colecistul participă la starea de atonie prezentă pe întreg tubul digestiv, o serie de cercetări demonstrînd că în timpul sarcinii, la multe gravide normale, evacuarea colecistului se face mai lent și mai incomplet. Astfel, după un prînz Boyden în timpul sarcinii evacuarea medie a colecistului a fost de 38%, comparativ cu 77% la șase-opt săptămîni *post partum*. Observarea directă, în timpul operației cezariene, a arătat că vezicula biliară este mare, atonă, globuloasă, iar bila extrasă prin puncție este mai groasă și mai vîscoasă, fără modificări de compoziție chimică. Deoarece modificări asemănătoare au fost decelate și la femeile care iau contraceptive estro-progesteronice, se admite că modificările biliare din timpul sarcinii sînt consecința secreției în exces a acestor hormoni.

Fiziopatologia tractului biliar la gravide

Constatarea că la femei **colelitiaza** este de două-trei ori mai frecventă decît la bărbați — diferența fiind marcată în special înainte de 50 de ani — a pus problema importanței sarcinii în patogenia calculozei biliare. După cum s-a menționat înainte, în timpul sarcinii bila se îngroașă și devine mai vîscoasă, căile biliare și colecistul sînt mai atone, conținutul biliar în colesterol crește ca urmare a hipercolesterolemiei, cu alte cuvinte se creează toate condițiile necesare constituirii calculilor biliari. Cu toate acestea, în timpul sarcinii colicile biliare sînt rare, poate și din cauză că relaxarea tractului biliar permite ca eventualii calculi biliari mici să se evacueze fără manifestări clinice. Statisticile mari nu au putut stabili însă o corelație directă între paritate și frecvența calculozei biliare.

Colecistita acută, complicație rară a sarcinii, apare de obicei, dar nu obligatoriu, la gravidele cu colelitiază și se manifestă la fel ca la negravide. Tratamentul colecistitei acute va fi în primul rînd medical, deoarece afecțiunea nu influențează evoluția sarcinii. Indicația operatorie depinde de gravitatea evoluției și de stadiul sarcinii. Cînd după aproximativ trei zile de tratament medical intens nu se obţine o ameliorare netă, ci o agravare a stării pacientei şi, mai ales, în cazul unui colecist în tensiune, cu sau fără icter, cu febră, frisoane şi colici biliare repetate în antecedente, se va opera de urgenţă, pentru că există pericolul necrozei, gangrenei şi perforaţiei colecistului. În primul trimestru de sarcină se poate opera şi cu o indicaţie relativă, în schimb, mai tîrziu, şi în special în ultimul trimestru, se va opera numai în situaţiille în care riscul operator este mai mic pentru mamă şi făt decît temporizarea (6).

Bibliografie selectivă

1. Abide J.K. — *Obstet. and Gynec.*, 1966, *27*, 544.

2. ADAMS R.H., GORDON J., COMBES B. — *Obstet. and Gynec.*, 1968, *31*, 659.

3. ALESSANDRESCU DAN (sub red.) — Biologia reproducerii umane, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

4. BAIRD R.M. — *Canad. med. Ass. J.*, 1966, *94*, 861.

5. BALTIEV ARIADNA — *Viaţa med.*, 1975, *22*, 11, 101.

6. BARBER H., GRABER E. — Surgical disease in pregnancy, W.B. Saunders Co., Philadelphia-London-Toronto, 1974.

7. BENEDIKTOV I.I., BALEZIN L.Z. — *Akush. i Ginek.*, 1974, *50*, 3, 54.

8. BERGSTEIN N.A. — Liver and pregnancy, Excerpta Medica Fundation, Amsterdam, 1973.

9. BLACK W.P. — *Brit. med. J.*, 1960, *3*, 1938.

10. BRANT H.A. — *Obstet. and Gynec.*, 1967, *29*, 130.

11. BUHS A. — Caries, saliva and pregnancy. I. Clinical; II. Physiological chemistry, *Samml. Meusser*, 1959, *42*, 1, 96.

12. BURT R.L. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1957, *74*, 551.

13. CASTRO L.P. de — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1967, *98*, 1.

14. CHANARIN J., PERRY J. — *Lancet*, 1969, *II*, 776.

15. CLARK D.H., TANKEL H.I. — *Lancet*, 1954, *II*, 886.

16. CLARK D.H. — *Brit. med. J.*, 1953, 1, 1 254.

17. COMBES B., ADAMS R. — Disorders of the liver in pregnancy. În vol.: „Pathophysiology of gestation“ (sub red. Assali N.S. şi Brinkman C.R.), vol. I, Acad. Press, New York—London, 1972, p. 479.

18. COMBES B., SHIBATA H., ADAMS R., MITCHELL B.D., TRAMMELL V. — *J. clin. Invest.*, 1963, *42*, 1 431.

19. CRAWFORD J.M., HOOI H.W. — *Brit. J. Anesth.*, 1968, *40*, 723.

20. CRISP W.E. — *Postgrad. Med.*, 1960, *27*, 445.

21. CROHN B.D., YARNIS H., WALTER R.L., GABRILOVE L.J., CROHN E.B. — *N.Y.J. Med.*, 1956, *56*, 2 651.

22. DAVIDSON J.C., DAVIDSON M.C., HAY D.M. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1970, *77*, 37.

23. DE DOMBAL F.T., WATS J.M., WATKINSON G., GOLIGHER J.C. — *Lancet*, 1965, *II*, 599.

24. DIECKMANN W.J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1929, *18*, 757.

25. ENGEL M.B., JOSEPH N.R., LASKIN B.M., CATCHOPOLE H.R. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1960, *85*, 399.

26. FARBER N.H. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 3, 40.

27. GANNONG W.F. — Review of medical physiology, ed. a VII-a, Lange Med. Publ., Los Altos, California, 1975.

28. GRYBOWSKI W.A., SPIRO H.M. — *New. Engl. J. Med.*, 1956, *255*, 1 131.

29. HANSEN R., LANGER W. — *Klin. Wschr.*, 1935, *14*, 1 173.

30. HANSEN R. — *Zbl. Gynäk.*, 1937, *61*, 2 306.

31. HEINRICH H.C., BARTELS H., HEINISCH B., HAUSMANN K., KUSE R., HUMKE W., MAUSS H. — *Klin. Wschr.*, 1968, *46*, 199.

32. HUNT J.N., MURRAY F.A. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1958, *65*, 78.

33. HYTTEN F.C., LEITCH I. — Physiology of pregnancy, ed. a II-a, Blackwell Scientific Publications, Oxford-London-Edinburgh, 1971.

34. HYTTEN F.C., LIND T. — Paramètres biologiques de la grossesse, Ciba-Geigy Ltd., Basel, 1974.

35. IBER F.L. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1965, *91*, 721.

36. IKONNEN E. — *Acta obstet. gynec. scand.*, 1964, *42*, suppl. 5.

37. INGERSLEV M., TELLUM G. — *Acta obstet. gynec. scand.*, 1945, *25*, 339.

38. JAMES J.D. — *J. Amer. Dent. Ass.*, 1941, *28*, 1 857.

39. KATER R.M., MISTILIS S.P. — *Med. J. Anesth.*, 1967, *5*, 638.

40. KOLODKINA L.I. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 1, 46.

41. KULLANDER S., SONESSON B. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1965, *48*, 329.

42. LANDON M.J., HYTTEN F.E. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1971, *78*, 769.

43. LIND T., HYTTEN F.E. — *Proc. Nutr. Soc.*, 1969, *28*, 64 A.

44. LÕE H. — *J. Periodont.*, 1965, *36*, 209.

45. MAC DOUGALL J. — *Lancet*, 1956, *II*, 641.

46. McCLURE BROWNE J.C., DIXON G. — Browne's antenatal care, Ed. J. şi A. Churchill, London, 1970.

47. McMASTER Y., TENNANT R., CLUBB J.S., NEALE F.C., POSEN S. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1969, *71*, 735.

48. MONTGOMERY T.L., PINCUS I.J — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1951, *69*, 865.

49. MUELLER M.N., KAPPAS A. — *J. clin. Invest.*, 1964, *43*, 1 905.

50. MUGNIER A. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1958, *VIII*, 2 567.

51. MANDAY K.A., PARSONS B.J., SHAICK D.M. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1970, *206*, 39.

52. MUNNELL E.W., TAYLOR H.C. — *J. clin. Invest.*, 1947, *26*, 952.

53. MURRAY F.A., ERSKINE J.P., FIELDING J. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1957, *64*, 373.

54. O'NEILL J.P. — *Aust N.Z. J. Obstet. Gynaec.*, 1969, *9*, 249.

55. PAP IA.G., SAMBORSKAIA E.R., GUTMAN L.B., GOLOTA V.Y., CHIZHOVA L.A. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 7, 28.

56. PARBHOO S.P., JOHNSTON L.D. — *Gut*, 1966, *7*, 612.

57. PARRY E., SCHIELD R., TURNBULL A.C. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1970, *77*, 616 şi 900.

58. ROSENTHAL S.L., ROWEN R., VAZAKAS A.J. — *J. dent. Res.*, 1959, *38*, 883.

59. SHEEHAN H.L. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1940, *47*, 49.

60. SHEEHAN H.L. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1965, *81*, 427.

61. SHERLOCK SHEILA — *Brit. med. Bull.*, 1968, *24*, 39.

62. SOFFER L.J. — *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1933, *52*, 365.

63. STRAUSS M.B., CASTLE W.B. — *Amer. J. med. Sci.*, 1933, *185*, 539.

64. TAGGART N. — *Proc. Nutr. Soc.*, 1961, *20*, 35.

65. TINDALL V.R., BEAZLEY J.M. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1965, *72*, 717.

66. VINOGRADOVA M.R. — *Akush. i Ginek.*, 1975, *51*, 7, 38.

67. VOICULESCU M. — *Viața med.*, 1975, *22*, 11, 97.

68. VOICULESCU M. — *Viața med.*, 1975, *22*, 12, 129.

69. WHALLEY P.J., MARTIN F.G., ADAMS R.H., COMBES B. — *Obstet. and Gynec.*, 1966, *28*, 103.

70. ZUCKERMAN A.J. — Human viral hepatitis, ed. a II-a, North Holland American Elsevier Publ., 1975.

Transferul nutritiv materno-fetal

Homeostazia organismului fetal în condițiile creșterii și dezvoltării accelerate intrauterine este menținută prin transferul placentar permanent al diferitelor substanțe necesare din circulația maternă. Membrana placentară, care separă sîngele din capilarele vilozităților coriale de sîngele din spațiile interviloase, este constituită înainte de șase luni din patru straturi de țesut fetal, și anume: sincițiul trofoblastic, citotrofoblastul (celulele Langhans), țesutul conjunctiv corionic și endoteliul capilar. După luna a șasea de sarcină, citotrofoblastul dispare progresiv, astfel încît aproape de termen „bariera“ placentară este constituită doar din trei straturi celulare, iar în vilozitățile terminale, chiar din două straturi, capilarele vilozitare dilatate găsindu-se imediat sub sincițiu și, ca urmare, grosimea membranei separante ajungînd doar de 2—6 μ. Scăderea progresivă a grosimii membranei placentare evoluează cu creşterea suprafeţei şi a permeabilităţii, cel puţin pînă în săptămîna a 36-a, după care scade pînă la termen.

Suprafaţa membranei placentare, apreciată de unii autori pînă la aproximativ 15 m^2, grosimea ei care scade progresiv, debitul sanguin uterin de 500—700 ml/min., din care aproximativ 75% (350—550 ml) străbat placenta pe minut şi debitul vaselor ombilicale de aproximativ 250 ml/min. creează condiţii optime pentru realizarea transferului diferitelor substanţe din circulaţia maternă în cea fetală. În cadrul acestui transfer, „bariera“ placentară nu se comportă ca o membrană semipermeabilă, ci intervine activ, prin sistemele enzimatice celulare, favorizînd trecerea în circulaţia fetală a unora dintre substanţele necesare. Deci, rata transferului placentar nu depinde numai de modificările hemodinamice utero- şi feto-placentare şi de gradientele de concentraţie, dar şi de activitatea metabolică a placentei şi a celulelor sinciţiotrofoblastului.

Mecanismele care asigură transferul substanţelor nutritive prin membrana placentară sînt extrem de complexe şi încă insuficient elucidate. Numeroasele cercetări efectuate au precizat că funcţia de „barieră“ a membranei placentare este doar relativă, deoarece orice substanţă prezentă în sîngele matern poate trece prin placentă într-o oarecare măsură, dacă nu este distrusă sau modificată în timpul pasajului, doar că permeabilitatea membranei placentare este foarte selectivă, permiţînd trecerea masivă a unor constituenţi şi oprind aproape total transferul altora.

În transferul materno-fetal intervin mai multe mecanisme, printre care difuziunea, transportul activ şi unele procese speciale.

— Difuziunea simplă este procesul prin care se realizează transferul de molecule din zone în care se găsesc în concentraţii mai mari spre acelea în care concentraţia lor este mai mică, pînă la realizarea unui echilibru. Procesul este condiţionat de dimensiunile moleculare şi de gradientul de concentraţie, de o parte şi de cealaltă a membranei separatoare, şi se realizează fără consum de energie, fiind datorat agitaţiei termice moleculare. Difuziunea simplă stă la baza transferului placentar al gazelor respiratorii, al ionilor monovalenţi mici (Na^+, K^+, Cl^-) şi al analgezicelor şi anestezicelor.

— Difuziunea facilitată este un tip special de difuziune, în care echilibrul transmembranar se realizează mai rapid decît ar fi de presupus pe baza legilor fizico-chimice. Procesul, caracteristic transferului moleculelor mai mari sau cu o liposolubilitate redusă, a fost considerat că s-ar realiza activ prin intervenţia unor „cărăuşi“, care ar oscila cu o mare rapiditate între cele două interfeţe ale membranei placentare. Mai recent, s-au adus însă dovezi că de fapt este doar un tip special de difuziune, deoarece distribuţia în starea de echilibru şi forţa fundamentală a agitaţiei termice sînt aceleaşi în ambele procese. Difuziunea facilitată reprezintă mecanismul transferului placentar al glucozei, l-histidinei şi al altor substanţe endogene, a căror viteză de schimb nu poate fi explicată prin difuziunea simplă.

— Transferul activ cuprinde interacţiunea temporară a substanţei care se transferă cu enzime sau cu alţi constituenţi membranari şi se efectuează cu consum energetic. Acest mecanism permite transferul unor substanţe fără modificări structurale, a altor substanţe numai după modificarea structurii, dar fără alterarea activităţii biologice (de exemplu, acidul ascorbic), şi, în sfîrşit, inactivează sau distruge alte substanţe în timpul transferului. Transportul activ stă la baza menţinerii unor gradiente de concentraţie, unele substanţe fiind prezente în circulaţia fetală în concentraţii mai mari decît în cea maternă (aminoacizi etc.).

— Procesele speciale cuprind, pe de o parte, pinocitoza—invaginarea microscopică a membranei celulare, cu înglobarea unei mici picături de plasmă care este transportată şi eliberată apoi în circulaţia fetală — şi, pe de altă parte, defectele structurale apărute în membrana placentară. Primul mecanism intervine probabil în transferul transplacentar al unor molecule proteice materne, în special al imunoglobulinelor, iar cel de al doilea permite eritrocitelor materne să ajungă în circulaţia fetală şi invers.

Determinarea cantitativă a transferurilor nutriţionale materno-fetale este extrem de dificilă şi, de aceea, datele existente în literatură au doar valoare relativă. Metoda dozării comparative a diverselor substanţe în sîngele matern şi fetal nu permite aprecieri cantitative şi de aceea s-a recurs la utilizarea unor substanţe marcate cu radioizotopi. Dar, deşi tehnica este simplă, metoda este grevată de surse importante de eroare, substanţa injectată putînd modifica fluxul sanguin uterin şi/sau presiunea hidrostatică din spaţiile interviloase, sau izotopul poate altera structura moleculei de studiat, sau se poate desprinde, cel puţin parţial, de pe o moleculă şi să se fixeze pe alta, furnizînd astfel date eronate asupra ratei de transfer. De asemenea s-au subliniat marea sensibilitate a circulaţiei placentare la diverse manipulări, dificultatea recoltării sîngelui din spaţiile interviloase şi diferenţele mari ale compoziţiei sanguine în funcţie de zona din care s-a făcut recoltarea, precum şi variaţiile tipului morfo-structural de placentă la diversele specii animale, care împiedică extrapolarea datelor experimentale la om. Dacă se mai adaugă şi faptul că placenta are o activitate metabolică foarte intensă, consumînd sau transformînd diverse substanţe nutritive, se înţelege cu uşurinţă de ce datele actuale asupra transferului materno-fetal sînt atît de incomplete.

Transferul glucidelor are cea mai mare importanţă, deoarece fătul utilizează aproape exclusiv glucoză pentru necesităţile sale energetice. Prin calcul s-a ajuns la concluzia că în apropiere de termen fătul primeşte zilnic din circulaţia maternă peste 20 mg glucoză/min. Transferul placentar al glucozei se admite că se face prin difuziune facilitată, deoarece fructoza — o cetohexoză cu aceeaşi greutate moleculară ca glucoza — trece prin placentă cu o rată de numai 1/10 faţă de aceea a glucozei. Procesul de transfer al glucozei este activ, poate fi stopat prin hipoxie maternă uşoară (14), nu necesită prezenţa insulinei şi nu este condiţionat de o capacitate maximă *(Tm)*; la om şi la oaie, prin inducerea hiperglicemiei la mamă, transferul placentar de glucoză a crescut de şapte ori (3). Cu toate acestea, glicemia fetală este obişnuit inferioară celei materne, acest gradient fiind menţinut şi în condiţiile încărcării glucidice materne, deşi în aceste condiţii creşte şi glicemia fetală, cu un decalaj de cîteva minute. Relativa hipoglicemie fetală a fost explicată prin consumul ridicat de glucoză la nivel placentar. În realitate, mecanismul transferului de glucoză de la mamă la făt este mult mai complex, placenta, la fel ca ficatul în organismul adult, avînd capacitatea de a controla rata de transfer a glucozei prin creşterea metabolizării şi a transformării în glicogen şi lipide cînd glicemia maternă creşte şi prin liza depozitelor glicogenice în situaţii inverse. Prin aceste mecanisme, al căror control nu este studiat, se menţine un debit glucozat fetal adecvat, indiferent de variaţiile glicemiei materne. În schimb, la oaie şi capră glicemia fetală este superioară celei materne, datorită capacităţii fetale de a-și controla homeostazia glicemică. La unele specii animale (oaie), placenta poate sintetiza fructoză din glucoză și, de aceea, fructozemia este mai mare la făt decît la mamă, dar la om acest proces se pare că nu are loc.

Lactatul și piruvatul pot străbate placenta dar nu prin difuziune simplă. Transferul placentar al ionului lactat se face cu ușurință în ambele sensuri, după cum a reieșit din cercetări efectuate cu lactat marcat. La caprele gravide, gradientul mediu al lactatului între făt și mamă este în medie de + 3 mM/l, iar cel al piruvatului de numai 0,3 mM/l (13), dar cu variații individuale foarte mari și o lipsă de corelație între concentrația sanguină maternă și fetală a lactatului și piruvatului, cantitățile care intră sau părăsesc circulația fetală fiind independente de concentrația lor în sîngele matern sau fetal.

Transferul lipidelor din circulația maternă în cea fetală se admite că nu are loc, lipidele din sîngele fetal fiind sintetizate de către placentă sau de către țesuturile fetale, din precursori lipidici proveniți din sîngele matern, în special din acetat, care străbate placenta cu ușurință. Fosfolipidele se admite că nu pot străbate placenta intactă, ci ar fi hidrolizate de către țesutul corionic, eliberînd ionul fosfat, care trece în circulația fetală, fiind utilizat pentru sinteza fosfolipidelor în țesuturile fetale (1); de asemenea, se admite că și colesterolul este transferat doar în cantități minime transplacentar (9), deși date recente au demonstrat că sinteza hormonilor steroidici de către unitatea feto-placentară are ca precursor principal colesterolul, care trebuie să fie la dispoziția cel puțin a trofoblastului. La iepuri și șobolani, studii efectuate cu colesterol marcat cu ^{14}C sau cu deuteriu au arătat că substanța străbate placenta.

Transferul transplacentar de acizi grași liberi are loc cu ușurință în ambele sensuri (9) și, cu toate acestea, nu există o corelație între concentrația sanguină maternă și fetală a acizilor grași liberi (23).

Corpii cetonici trec doar în cantități mici prin placentă, chiar în condițiile existenței unei cetoze importante materne. Cu toate acestea, fătul poate metaboliza cu ușurință corpi cetonici dacă îi sînt administrați direct în circulație (3).

Transferul proteinelor și polipeptidelor este variabil și foarte selectiv, doar anumite proteine plasmatice sînt transferate în sîngele fetal prin amnios sau prin placentă. Proteinele lichidului amniotic, provenite în parte din epiteliul amniotic și în cea mai mare parte din circulația maternă, avînd în medie o concentrație de 0,3 g/100 ml (1/20 din cea plasmatică), sînt constituite din aproximativ aceleași fracțiuni ca și cele din serul matern, dar cu o proporție redusă a γ- și α_2-globulinelor, și mai ales a componentelor cu greutate moleculară mare (fibrinogen, α_2-macroglobulină, haptoglobină, IgA și IgM). Deși fătul înghite continuu lichid amniotic, proteinele acestuia nu par a trece în cantități semnificative în circulația fetală, așa cum reiese din constatarea că la feții cu atrezie esofagiană titrul seric al antitoxinei difterice a fost găsit normal, iar serul antitetanic injectat în lichidul amniotic nu a putut fi decelat în serul fetal. Placenta, cel puțin la om, este de asemenea impermeabilă pentru proteinele plasmatice materne, cu excepția IgG, care sînt transferate probabil prin pinocitoză, ca urmare atingînd în serul fetal, la naștere, concentrații egale sau superioare celor materne. Transferul placentar de IgG pare a fi un proces foarte selectiv, care nu este condiționat de greutatea moleculară, dovadă fiind constatarea că IgG străbate placenta mai ușor decît albumina, iar produșii de hidroliză parțială ai IgG trec mai greu decît moleculele intacte. Ca urmare, se admite că toate proteinele fetale, cu excepţia IgG, sînt sintetizate de către făt sau placentă din aminoacizii de provenienţă maternă.

Polipeptidele biologic active în general nu ajung în circulaţia fetală în cantităţi cu semnificaţie funcţională. Aceasta s-a demonstrat direct pentru TSH la şobolanca gravidă şi indirect, prin constatarea că tiroida fetală este normală în condiţii de hipotiroidism matern asociat unei hipersecreţii de TSH. În schimb, tiroxina şi triiodotironina trec de la mamă la făt în cantităţi mici, dar semnificative fiziologic (18). ACTH nu trece în cantităţi apreciabile prin placentă, deoarece în anencefalie există hipoplazie corticosuprarenaliană. De asemenea, insulina marcată cu ^{131}I nu străbate placenta primatelor superioare, în schimb, la maimuţa *Rhesus*, la cîteva minute după injectarea de insulină marcată, hormonul este decelat în sîngele fetal în concentraţii însă de numai 1/10 faţă de cele din sîngele matern, iar injectată în circulaţia fetală insulina marcată apare după 10 min. în sîngele matern, dar de asemenea în cantităţi minime. HCG, produs de către ţesutul trofoblastic şi avînd de străbătut o distanţă mult mai mică, ajunge în circulaţie fetală în cantităţi detectabile, atingînd însă în ţesuturile fetale o concentraţie de numai 1/20 din aceea a ţesuturilor materne. Singurii hormoni care străbat placenta cu uşurinţă sînt steroizii, indiferent de originea lor, corticosuprarenaliană, ovariană sau placentară (18).

Aminoacizii sînt transferaţi cu uşurinţă transplacentar, astfel încît aminoacidemia fetală este în general mult superioară celei materne. Această particularitate a fost explicată de unii autori prin intervenţia unor mecanisme active de transport sau a difuziunii facilitate, în timp ce alţii admit că cel puţin parte dintre aminoacizii prezenţi în circulaţia fetală ar fi produşi, prin activitatea hidrolitică a trofoblastului, din polipeptidele şi proteinele materne. În sfîrşit, s-a sugerat că procesul de transport placentar al aminoacizilor ar cuprinde concentrarea lor la nivelul trofoblastului, urmată de difuziunea simplă pe baza gradientului de concentraţie ipoteză bazată pe constatarea că în celulele placentare aminoacizii se găsesc într-o concentraţie care o depăşeşte cu mult pe aceea din ambele circulaţii (19). Transferul placentar de aminoacizi din circulaţia maternă în cea fetală nu este condiţionat de necesităţile fetale, deoarece la animale nu este influenţat de inhibiţia sintezei de proteine şi nici de inhibiţia descărcărilor de hormoni tiroidieni.

Transferul vitaminelor se face cu uşurinţă prin membrana placentară, vitaminele liposolubile trecînd însă ceva mai lent, comparativ cu cele hidrosolubile. Vitaminele hidrosolubile (riboflavina, piridoxina, tiamina, vitamina B_{12}, acidul folic, acidul ascorbic) se găsesc în sîngele fetal în concentraţii superioare celor din sîngele matern (7), ceea ce sugerează că şi în transferul lor intervin mecanisme active. Unele vitamine hidrosolubile (riboflavina şi acidul folic) se găsesc în placentă în cantităţi mult superioare celor din sîngele matern şi fetal, ceea ce a dus la concluzia că ele ar fi extrase şi stocate în placentă, pentru a putea fi apoi descărcate în circulaţia fetală, pe baza unui gradient ridicat. S-a demonstrat că unele vitamine hidrosolubile suferă modificări pentru a putea străbate bariera placentară; astfel, acidul ascorbic, pentru care membrana placentară este impermeabilă, este transformat în acid dehidroascorbic, care este retransformat de către făt în acid ascorbic, iar riboflavina este transferată printr-un mecanism care cuprinde transformarea flavinadeninnucleotidului în riboflavină în timpul transferului placentar.

Transferul apei şi electroliţilor. Apa difuzează cu uşurinţă şi în ambele sensuri prin membrana placentară, cu o rată de aproximativ 28 mM/sec. într-o direcţie. Mecanismele care controlează aceste transferuri hidrice nu sînt cunoscute, dar probabil că în afară de presiunea hidrostatică intervin şi factori legaţi de transferul electroliţilor. Aceste transferuri variază cantitativ în cursul sarcinii, cantitatea de apă care trece prin placentă şi este reţinută de făt fiind de 720 ml la 14 săptămîni, de 3 800 ml la 38 de săptămîni şi de 2 000 ml la termen (2). Ionii monovalenţi (Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^-) străbat uşor placenta, astfel încît fătul este menţinut în echilibru izoosmotic cu mama. Cercetări efectuate cu ^{24}Na au arătat că fluxul transplacentar al Na^+ era imens faţă de cantitatea încorporată în ţesuturile fetale, şi anume de 160 de ori mai mare la 12 săptămîni şi de aproape 1 100 de ori mai mare la finele sarcinii. Obişnuit se admite că transferul acestor ioni se face prin difuziune simplă, dar cercetări experimentale au demonstrat că producerea hipokaliemiei la mamă nu este urmată de modificări asemănătoare la făt, ceea ce arată că placenta poate menţine nivelul seric al potasiului contra unui gradient (21). Ionii bivalenţi (Fe^{2+}, Ca^{2+}, HPO_4^{2-}) sînt transferaţi contra unui gradient de concentraţie , în sîngele fetal concentraţia lor fiind superioară celei din sîngele matern. Fluorul, care în unele regiuni se găseşte în cantităţi crescute în apa de băut, este reţinut în mare parte de către placentă, dar trece şi la făt, acumulîndu-se în schelet. Fierul trece de asemenea rapid din circulaţia maternă în cea fetală, dar, cum este legat de transferină, se admite că membrana placentară ar poseda anumite situsuri receptoare care acţionează mai intens la saturaţii mai scăzute de fier decît cele ale precursorilor eritrocitari, explicînd astfel posibilitatea transferului de fier de la mamă la făt chiar şi în situaţiile în care mama se află în deficit de fier.

Fiziopatologia transferurilor nutritive materno-fetale

În condiţii obişnuite fătul primeşte din circulaţia maternă substanţele energogenetice şi plastice necesare creşterii şi dezvoltării sale normale, chiar şi în condiţiile unei malnutriţii cronice moderate a mamei. În acest sens, fătul uman este mai protejat decît cel al mamiferelor inferioare de efectele nocive ale subnutriţiei, prin „rezervele" materne nutritive. Cu toate acestea, numeroase cercetări recente au demonstrat că dezvoltarea fetală depinde în mare măsură de starea nutriţională maternă şi că se pot stabili corelaţii foarte nete între starea de nutriţie a gravidei şi greutatea copilului la naştere. Această relaţie s-a evidenţiat în special în cursul celui de al doilea război mondial, cînd perioadele îndelungate de foamete au făcut ca greutatea nou-născuţilor la Leningrad, în 1942, să scadă cu 500 g (4), iar în Olanda, în 1945, cu aproximativ 250 g. Efectele nocive ale foametei nu se observă înainte de săptămîna a 33-a a gestaţiei, diminuarea ratei de creştere în greutate a fătului fiind evidenţiată mai ales în ultimele şase săptămîni de sarcină (11).

Cercetări mai recente au precizat că mulţi dintre nou-născuţii subponderali (sub 2 500 g) nu sînt prematuri, ci hipotrofici (dismaturi), consecutiv unei întîrzieri a creşterii, determinată de variaţi factori care au acţionat în diverse perioade ale vieţii intrauterine. În ţările cu un standard de viaţă foarte scăzut (ţările latino-americane), dar şi în cadrul unor populaţii sărace din ţările cu un standard de viaţă foarte ridicat (negrii din S.U.A.). peste 50% din nou-născuţii subponderali sînt dismaturi. Pe un mare lot de gravide din clasa mijlocie s-a constatat că 1/3—1/2 din nou-născuţii cu greutate sub

2 500 g suferiseră o întîrziere a creșterii intrauterine (11), avînd o greutate inferioară vîrstei gestaționale (*small for gestational age*). Scurt timp după aceea, un stadiu anatomopatologic comparativ a arătat că nou-născuții morți cu malnutriție severă și cei cu întîrziere de creștere intrauterină prezintă asemănări izbitoare și, de aceea, excluzînd anomaliile congenitale severe și alte cauze majore, malnutriția fetală intrauterină rămîne prima cauză a întîrzierii creșterii fetale (17). Se apreciază că din sarcinile duse cu succes, aproximativ 15% furnizează nou-născuți subponderali și dintre aceștia, 10—20% nu sînt prematuri adevărați, ci dismaturi (15). Interesul crescut pentru copiii dismaturi se datorează faptului că ei au o mortalitate perinatală de 10—20 de ori superioară nou-născuților normoponderali (22), aproape 50% prin malformații majore, iar restul prin asfixie *intra partum*, aspirație de meconiu, hipoglicemie, hemoragii pulmonare etc.; de asemenea, mortalitatea neonatală a copiilor dismaturi este de zece ori mai mare, comparativ cu a nou-născuților normoponderali. Dar, cele mai grave consecințe sînt tulburările nervoase tardive, de la dificultăți de acomodare și tulburări comportamentale pînă la întîrzieri mintale, consecințe ale leziunilor cerebrale instalate ca urmare a malnutriției intrauterine (6).

Factorii etiologici care, alterînd nutriția fetală la nivel celular, întîrzie procesul creșterii intrauterine, sînt multipli: subnutriția maternă gravă, insuficiența placentară (hipovascularitate viloasă, infarcte întinse, hemangiom masiv etc.), infecțiile intrauterine (rubeolă, lues, toxoplasmoză etc.), anomaliile cromozomiale, fumatul excesiv etc. Dacă se elimină din acest lot dismaturii prin anomalii cromozmiale și cei a căror cauză de dismaturitate este cunoscută (infecții intrauterine), rămîn dismaturii nou-născuți la termen cu o greutate la naștere sub media vîrstei gestaționale, în general normal constituiți, cu parametrii funcționali nemodificați și cu un comportament fiziologic corespunzător mai degrabă vîrstei gestaționale decît dimensiunilor lor, ceea ce îi diferențiază de prematurii adevărați.

Malnutriția fetală determină diverse tulburări instalate în timpul vieții intrauterine, depinzînd de tipul și natura factorilor care o afectează pe mamă înainte sau în timpul sarcinii. Astfel, dacă factorii etiologici acționează în cea de a doua jumătate a sarcinii, ca de pildă în cazul femeilor cu malnutriție cronică moderată printr-o alimentație hipocalorică și hipoproteică, nou-născutul va fi mic uniform (greutate, lungime, circumferința capului etc.). În cazul cînd factorii etiologici acționează numai în ultimul trimestru al sarcinii, ca de exemplu în sarcinile complicate cu gestoze, subnutriția fetală afectează mai mult greutatea decît lungimea fătului. În sfîrșit, cînd malnutriția fetală este consecința inaniției materne în ultimele trei-patru săptămîni de sarcină, repercusiunile vor fi numai asupra greutății fetale, în timp ce lungimea și circumferința capului nu sînt afectate (15).

Condițiile diferite în care poate apărea malnutriția fetală explică lipsa de omogenitate a grupului nou-născuților dismaturi, atît în ceea ce privește deviația standard față de media diverșilor parametri, cît și în privința prezenței sau a frecvenței unei anumite caracteristici anatomice sau biochimice. Probabil că această lipsă de omogenitate este datorată și constituirii loturilor de studiu, fără a se ține seama de anumite considerente socio-economice și rasiale, de dimensiunile materne, de paritate și gemelaritate, de sexul fetal etc., dar și de etiologia variată a sindromului (22).

În funcție de modul de producere și de consecințele malnutriției fetale intrauterine se pot diferenţia două tipuri principale:

— tipul I, consecinţă a unei malnutriţii materne grave *ante-* şi *intra partum*, este caracterizat prin reducerea proporţională în greutate a placentei, fătului şi organelor fetale. Acest tip este întîlnit în special în ţările slab dezvoltate, dar şi la gravidele care prezintă afecţiuni generale însoţite de malnutriţii grave;

— tipul al II-lea, consecinţa alterării irigaţiei placentare în condiţiile unei nutriţii materne de obicei satisfacătoare (hipertensiune arterială, preeclampsie-eclampsie, diabet, fumat etc.) sau în sindromul de postmaturitate. În acest tip etiopatogenic deficientul creşterii fetale este disproporţionat, creierul şi cordul fiind adesea cruţate, în timp de ficatul, timusul şi plămînii sînt profund afectate.

Această diferenţiere este utilă pentru clinică, dar nu trebuie considerată prea rigid. Dealtfel în funcţie de severitatea, durata acţiunii şi vîrsta gestaţională cînd a început să acţioneze agentul etiologic, poate rezulta o malnutriţie fetală de tipul I sau II, iar uneori prin intensificarea agresiunii, sau prin prelungirea acţiunii ei, tipul al II-lea iniţial poate progresa spre tipul I (5).

Ambele tipuri de malnutriţie intra uterină au putut fi reproduse experimental (16). Astfel, supunerea unor şobolance gravide, din a cincea zi de gestaţie, la un regim hipoproteic (cu 5% cazeină ca singura sursă de aminoacizi) sau la o reducere globală a aportului alimentar are ca rezultat naşterea la termen a unor feţi subponderali (85% faţă de media martorilor), prin întîrzierea creşterii tuturor ţesuturilor, cu placente mai mici şi cu un conţinut redus de proteine, ADN şi ARN şi un raport proteine/ADN (indice al dimensiunilor celulare) nemodificat, deoarece au scăzut corespunzător ambii termeni ai raportului. Dar efectele malnutriţiei asupra creşterii nu sînt identice, mai ales la nivelul creierului, în a 16-a zi a gestaţiei celulele cerebelului şi ale ariei adiacente ventriculilor laterali fiind foarte afectate, comparativ cu alte arii corticale, din cauză că celulele cerebelului au în această perioadă un ritm de diviziune foarte intens. Prezenţa unor leziuni asemănătoare în diversele organe fetale şi în placentă apropie acest model experimental de malnutriţia fetală intrauterină de tipul I.

Ligatura arterei uterine care irigă unul dintre coarne la şobolanca gravidă în a 16-a zi a gestaţiei, sau injectarea în artera principală a unor emboli artificiali (biluţe de plastic) este urmată, la 72 de ore, de o evidentă insuficienţă de creştere, mai marcată la feţii şi placentele situate imediat subiacent arterei obstruate, diminuarea greutăţii placentare la 65—75%, comparativ cu partea opusă, a proteinelor, ADN şi ARN, fără modificări ale raportului proteine/ADN. În aceste condiţii experimentale, structurile fetale cele mai afectate sînt carcasa (muşchi şi oase) şi ficatul, în care se reduc, proporţional cu scăderea în greutate, ADN şi ARN şi ceva mai intens proteinele, în timp ce creierul nu prezintă modificări semnificative ale parametrilor creşterii. Aceste modificări reproduc experimental tipul al II-lea de malnutriţie fetală intrauterină.

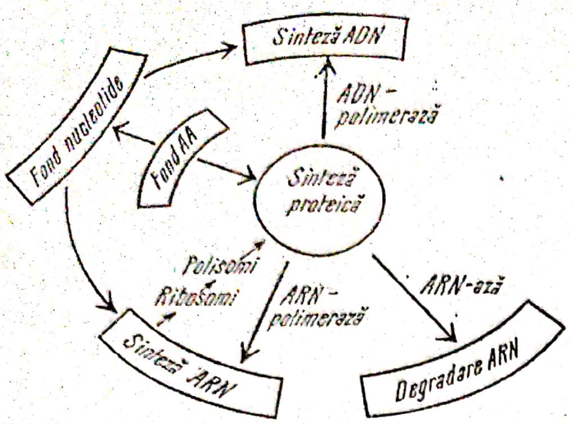
Cercetările experimentale au mai evidenţiat un fapt important, şi anume că nou-născuţii cu malnutriţie prenatală prin restricţii alimentare materne prezintă la naştere o reducere de aproximativ 15% a numărului total al celulelor corticale, cei supuşi la malnutriţie postnatală la înţărcare prezintă o scădere asemănătoare, în timp ce animalele supuse la o dublă subnutriţie ajung la înţărcare la o reducere de 60%. Aceste rezultate dovedesc că malnutriţia prelungită pe întreaga perioadă de proliferare a celulelor creierului determină o reducere masivă a numărului acestor celule, dublă faţă de suma efectelor malnutriţiei *intra* sau *post partum*. Asemenea constatări, care au fost verificate şi la om, evidenţiază importanţa majoră, pentru profilaxia alterărilor dezvoltării psihice, a combaterii malnutriţiei intrauterine (5) şi mai ales a dublei subnutriţii.

Efectele malnutriţiei prenatale asupra creşterii ţesuturilor fetale la om sînt mai greu de precizat. La sugarii decedaţi în primul an, ca urmare a unei malnutriţii severe postnatale şi născuţi cu o greutate de 2 000 g sau mai puţin, numărul celulelor creierului a fost scăzut cu 60 %, în timp ce nou-născuţii cu greutate normală la naştere, decedaţi în primul an de viaţă prin marasm, au avut o diminuare a numărului celulelor creierului doar în proporţie de 15—20 %. Probabil că primul lot poate fi asemănat cu nou-născuţii din cercetările experimentale, supuşi unei duble privaţii nutriţionale, dar nu este exclus să fi fost vorba de prematuri adevăraţi, care sînt mult mai susceptibili la malnutriţia postnatală decît nou-născuţii la termen.

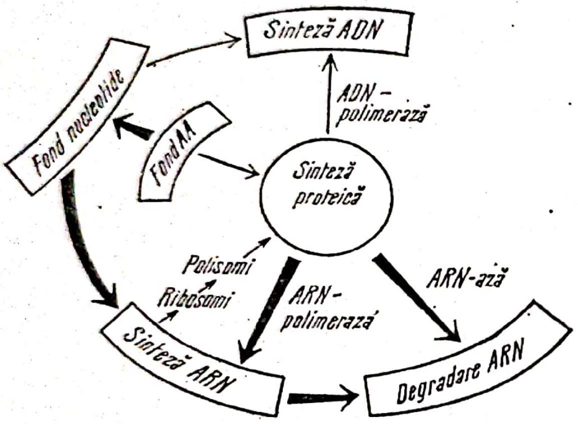
Cunoştinţele actuale asupra biosintezei proteinelor permit explicarea consecinţelor malnutriţiei intrauterine de origine nutriţională sau vasculară. Procesul de creştere are la bază sinteza proteinelor şi necesită, pentru a se desfăşura normal, un aport permanent de aminoacizi în cantităţi şi proporţii adecvate şi o funcţionalitate normală a sistemelor enzimatice ribosomale şi polisomale necesare legării aminoacizilor, în funcţie de codul ARN mesager. Aminoacizii mai sînt necesari şi pentru sinteza nucleotidelor din care se sintetizează ARN şi ADN, proces care necesită în plus şi anumite proteine generale şi unele enzime specifice (ARN-polimeraza şi ADN-polimeraza). În sfîrşit, rata sintezei proteice mai depinde şi de intensitatea degradării ARN, prin variaţiile timpului de înjumătăţire a ARNm sau prin variaţiile ARN ribosomal sau polisomal, dependente de activitatea ribonucleazelor. Bineînţeles că procesele de sinteză proteică necesită o cantitate crescută de energie, pe care organismul fetal o obţine în special prin oxidarea glucozei.

În malnutriţii sinteza globală de proteine este diminuată, atît ca urmare a diminuării fondului comun de aminoacizi, cît şi consecutiv diminuării energogenezei. Pe lîngă că aportul de aminoacizi din circulaţia maternă este redus, o cotă mai mare este „şuntată" înspre sinteza de nucleotide, diminuînd cantitatea disponibilă pentru sinteza de proteine. Ca urmare a activităţii ARN-polimerazei, se instalează o distribuţie preferenţială a nucleotidelor pentru sinteza de ARN şi, consecutiv, scade sinteza de ADN, mai ales în ficat — dar nu şi în creier — ceea ce are ca urmare diminuarea multiplicării celulare. Deficitul de proteine alterează şi profilul polisomilor, agregatele polisomale mai mari dispar şi cresc formaţii ribosomale mai mici, care sînt mai uşor degradate de RN-ază şi, ca urmare, deşi sinteza de ARN este intensificată, se produce o scădere netă a ARN, care deprimă sinteza proteică. În Fig. 48. sînt schematizate aspectele biosintezei proteice, în condiţii normale şi în malnutriţie.

Concomitent cu aceste modificări survenite în metabolismul proteic celular au loc şi modificări de energogeneză. S-a demonstrat că malnutriţia intrauterină este caracterizată prin hipoglicemie, datorită scăderii transferului de glucoză din circulaţia maternă, iar studiul diferenţei arterio-venoase de glucoză din sîngele arterei şi venei ombilicale dovedeşte lipsa utilizării glucozei de către organismul fetal. Cercetări experimentale pe şobolani au precizat că la nou-născuţii cu malnutriţie intrauterină glicemia este foarte scăzută şi nu creşte după naştere, ca la nou-născuţii normali, ci se menţine diminuată pînă în a zecea zi, din cauza rezervelor glicogenice minime. Cantitatea de glicogen depusă în ficatul



Normal



Malnutriție

Fig. 48 — Biosinteza proteică celulară în condiţii normale şi de malnutriţie (reprodusă după Anne Jo Brasel).

dismaturilor, normală dacă este exprimată pe gram de ţesut, este mult diminuată din cauza dimensiunilor reduse ale ficatului. Nou-născuţii dismaturi au pe gram de greutate corporală totală doar 60 mg glicogen, adică doar aproximativ 50% faţă de martori. În primele 24 de ore de viaţă, nou-născuţii dismaturi mobilizează glicogenul la fel de bine ca şi martorii normali, iar sinteza de glicogen s-ar putea desfăşura de asemenea normal în ficatul hipotrofic dacă ar fi suficientă glucoză disponibilă, deoarece echipamentul enzimatic hepatocitar este normal. Astfel, enzimele hepatice glucoză-6-fosfataza, fructoză-1-6-difosfataza, lacticodehidrogenaza, aspartataminotransferaza au la dismaturi activitate asemănătoare cu aceea de la nou-născuţii la termen normoponderali. Din aceste date reiese că hipoglicemia dismaturilor se datoreşte consumului crescut de glucoză de către creier, care depăşeşte cantitatea de glucoză transfuzată din circulaţia maternă. Dealtfel, carenţa de glucoză explică şi absenţa depozitelor lipidice la dismaturi, deoarece lipogeneza din glucoză nu este afectată şi enzimele hepatice principale (glucoză-6-fosfatdehidrogenaza şi ATP-citratliaza) au activitate normală. Desigur că lipsa glucozei şi carenţa energetică consecutivă vor exercita influenţe cantitative şi calitative asupra proceselor de sinteză proteică, care se realizează cu consum energetic.

Un studiu recent pe 288 de gravide din patru sate din Guatemala a adus date deosebit de importante pentru înţelegerea patogeniei malnutriţiei fetale. Aceste gravide, avînd în mod obişnuit un aport alimentar hipocaloric (1 500 ± 450 de calorii/zi) şi hipoproteic (42±12 g/zi), se aflau într-o stare de malnutriţie cronică, fără manifestări clinice, şi în timpul sarcinii creşteau în greutate în medie doar cu 6,8 kg şi năşteau frecvent copii subponderali. Gravidele studiate au fost împărţite în două loturi, primul lot primind un supliment bogat în proteine şi celălalt lot un supliment fără proteine, dar bogat în calorii. În mod surprinzător, s-a constatat că aportul suplimentar de proteine nu a avut nici o influenţă favorabilă asupra greutăţii nou-născuţilor, în schimb, gravidele care au primit un supliment caloric (20 000—40 000 de calorii în cursul sarcinii) au născut în marea majoritate copii cu greutate normală. S-a constatat că pentru fiecare supliment de 10 000 de calorii ingerat de către mamă, greutatea nou-născutului a crescut cu 50 g. Interesantă este şi constatarea că, deşi a crescut numărul feţilor cu greutate mai mare, nu s-a semnalat o creştere a numărului naşterilor laborioase (12).

Administrarea suplimentului caloric este cel mai bine să se facă cît mai precoce şi să continue în tot timpul sarcinii. Această recomandare apare în contradicţie cu constatarea că cea mai importantă creştere în greutate a fătului are loc în ultimul trimestru al sarcinii. Probabil că suplimentul caloric administrat în primul trimestru al sarcinii este depozitat de organismul matern ca grăsime de rezervă, iar ulterior, cînd necesităţile calorice fetale cresc, se produce mobilizarea acestor depozite. Se presupune că acesta ar fi un mecanism eficient, care permite asigurarea necesităţilor nutriţionale crescute ale fătului, fără a creşte aportul alimentar matern, în momentul cînd capacitatea gastrică este diminuată din cauza uterului mărit de volum.

Bibliografie selectivă

1. ADAMSONS K. — Transport of organic substances and oxygen across the placenta. În vol.: „Birth defects“ (sub red. Bergsma D.), National Foundation March of Dimes, New York, 1965, p. 27.

2. ALESSANDRESCU DAN (sub red.) — Biologia reproducerii umane, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

3. ALEXANDER D. P., HUGETT A. G., NIXON D. A., WIDDAS W. F. — *J. Physiol.*, 1955, 129, 367.

4. ANTONOV A. N. — *J. Pediat.*, 1947, 30, 250.

5. BRASEL JO ANNIE — Cellular changes in intrauterine malnutrition. În vol. „Nutrition and fetal development“ (sub red. Winick M.), Ed. John Wiley and Sons, New York-London-Sidney-Toronto, 1974, p. 13.

6. BUTLER N. — Consequences of fetal malnutrition. În vol.: „Nutrition and fetal development“ (sub red. Winick M.), Ed. John Wiley and Sons, New York-London-Sydney-Toronto, 1974, p. 173.

7. CHOW B. F., OKUDA K. — *J. Amer. med. Ass.*, 1960, 172, 422.

8. COLTART T. M., BEARD R. W., TURNER R. C., OAKLEY N. W. — *Brit. med. J.*, 1969, *IV*, 17.

9. DANCIS J. — *Pediat. clin. N. amer.*, 1965, 12, 477.

10. DUMONT M., THOULON J. M., NELKEN S., COHEN M., LANSAC J. — *Rev. franç. Gynéc.*, 1971, *66*, 3, 159.

11. GRUENWALD P. — *Pediatrics*, 1964, 34, 157.

12. HABICHT J. P., YARBROUGH CH., LECHTIG A., KLEIN R. E. — Relation of maternal supplementary feeding during pregnancy to birth weight and other sociobiological factors. În vol. „Nutrition and fetal development“ (sub red. Winick M.), Ed. John Wiley and Sons, New York-London-Sidney-Toronto, 1974, p. 127.

13. HUCKABEE W. E., METCALFE J., PRYSTOWSKY H., BARRON D. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1962, 202, 193.

14. LUMLEY J. M., WOOD C. — *Nature*, 1967, 216, 403.

15. METCOFF J. — Biochemical markers of intrauterine malnutrition. În vol.: „Nutrition and fetal development“ (sub red. Winick M.), Ed. John Wiley and Sons, New York-London-Sidney-Toronto, 1974, p. 27.

16. MINKOWSKI AL., ROUX JEANNE-MARIE, TORDET-CARIDROIT CL. — Pathophysiologic changes in intrauterine malnutrition. În vol.: „Nutrition and fetal development“ (sub red. Winick M.), Ed. John Wiley and Sons, New York-London-Sidney-Toronto, 1974, p. 45.

17. NAEYE R. L. — *Arch. Pathol.*, 1965, 79, 284.

18. PAGE E. W. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1960, 3, 279.

19. PEARSE W. H., SORNSON H. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1969, 105, 696.

20. SABATA V., STEMBERA Z. K. — Perinatal medicine, Ed. Karger, Basel, 1971, p. 118.

21. SERRANO C. V., TALBERT T. M., WELT L. W. — *J. clin. Invest.*, 1964, 43, 27.

22. SINCLAIR J. C., SAIGAL S., YEUNG C. Y. — Early postnatal consequences of fetal malnutrition. În vol.: „Nutrition and fetal development“ (sub red. Winick M.), Ed. John Wiley and Sons, New York-London-Sidney-Toronto, 1974, p. 147.

23. WHALLEY W. H., ZUSPAN F. P., NELSON G. H. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1966, 94, 419.

24. WIGGLESWORTH J. S. — Development, anatomy and physiology of the placenta. În vol.: „Postgraduate obstetrical and gynaecological pathology" (sub red. Fox H., Langley F. A.), Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sidney-Braunschweig, 1973, p. 301.

Metabolismul

Sarcina normală determină modificări metabolice complexe, ceea ce a făcut pe unii autori (39) să afirme că „organismul matern lucrează pe baze diferite, mama este aproape o altă specie". O asemenea concepţie este bineînţeles profund eronată. Sarcina este un proces fiziologic, în timpul căruia organismul matern este supus unei activări intense metabolice, necesitată atît de dezvoltarea produsului de concepţie, cît şi de diversele adaptări funcţionale ale unor organe suprasolicitate.

Multă vreme s-a admis că modificările metabolice din timpul sarcinii sînt consecinţa dezvoltării „parazitare" a produsului de concepţie asupra organismului matern. Această concepţie este contrazisă însă de constatarea că multe dintre modificările metabolice ale sarcinii sînt prezente încă din primele săptămîni, cînd necesităţile produsului de concepţie sînt încă mici. În asemenea condiţii, aceste modificări apar mai degrabă a fi anticipative, pregătind funcţionarea mecanismelor necesare pentru perioadele avansate ale sarcinii, cînd necesităţile produsului de concepţie sînt semnificativ crescute (39).

Modificările metabolice complexe din cursul sarcinii sînt consecinţa instalării unui nou echilibru endocrin, datorat intensificării activităţii secretorii a principalelor glande endocrine materne, la care se adaugă imensele cantităţi de hormoni secretaţi de către placentă. Acest nou echilibru endocrin, în continuă transformare în decursul evoluţiei sarcinii, produce puternice şi complexe modificări metabolice şi influenţează de asemenea funcţionalitatea unor centri nervoşi cu rol fundamental în menţinerea homeostaziei organismului. Diversele modificări endocrino-metabolice ale sarcinii trebuie considerate ca adaptative, în sensul că ele creează condiţii optime pentru dezvoltarea produsului de concepţie, cu cît mai puţine prejudicii pentru organismul matern.

În timpul sarcinii se descarcă în exces atît hormoni catabolizanţi (cortizol, glucagon, hormoni tiroidieni, HPL etc.), cît şi anabolizanţi (insulină), impregnarea maternă plurihormonală avînd ca rezultat intensificarea netă a anabolismului matern şi fetal. Dovada este furnizată de creşterea ponderală a gravidei, precum şi de amplificarea schimburilor respiratorii şi diminuarea eliminărilor urinare azotate şi electrolitice (vezi capitolele respective).

Creşterea în greutate a gravidei reprezintă unul dintre parametrii cei mai utili pentru urmărirea evoluţiei sarcinii, deoarece deviaţiile de la normal, într-un sens sau în celălalt, pot avea semnificaţie patologică (74). O problemă deosebit de dificilă a fost stabilirea cîştigului mediu ponderal în timpul evoluţiei sarcinii normale, deoarece, cu toate că s-au efectuat numeroase cercetări, multe dintre rezultatele publicate sînt lipsite de valoare pentru că nu au ţinut seamă de anumite criterii fundamentale, printre care: excluderea cazurilor patologice, data exactă luată ca punct de plecare pentru urmărirea greutăţii, dirijarea alimentaţiei gravidei etc. În plus, trebuie menţionată existenţa unor variaţii individuale foarte mari: unele gravide normale aproape nu cresc în greutate, iar altele prezintă cîştiguri ponderale duble faţă de valorile medii. După Hytten şi

Leitch, creșterile ponderale medii în patru momente de evoluție a sarcinii normale sînt următoarele:

la 10 săptămîni 650 g
la 20 de săptămîni 4 000 g
la 30 de săptămîni 8 500 g
la 40 de săptămîni 12 500 g

Cu toate că deviațiile standard ale creșterii ponderale a gravidelor variază între ±3—5 kg, practica arată că frecvența prematurității crește în concordanță cu creșterea insuficientă în greutate (mai ales după săptămîna a 20-a), iar incidența crescută a gestozelor tardive poate fi corelată cu creșterile ponderale exagerate sau prea rapide.

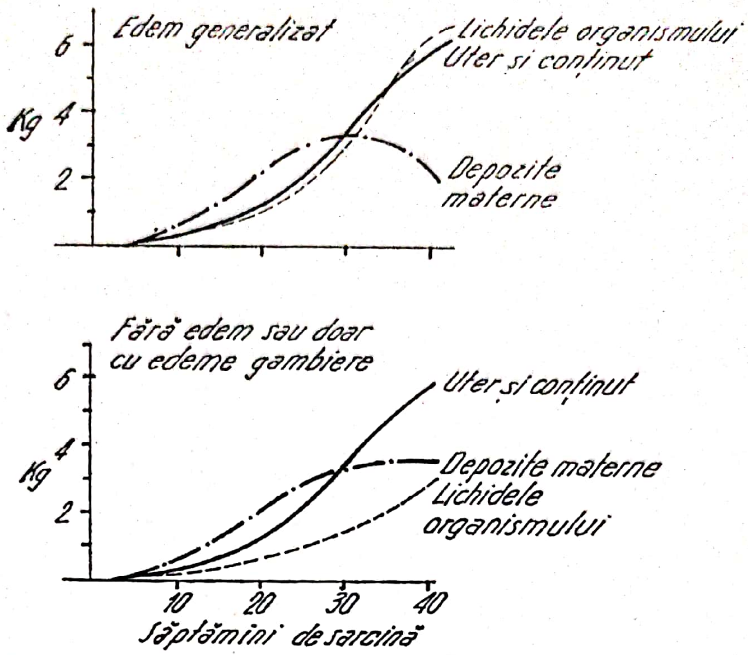


Fig. 49 — Componentele cîștigului ponderal la gravide (reprodusă după F.E. Hytten și Isabella Leitch).

Cîștigul ponderal al gravidei este rezultatul mai multor componente, unele reprezentate de produsul de concepție (făt, placentă, lichid amniotic), altele de structurile materne adiționale (creșterea uterului, glandelor mamare, volumului sanguin și lichidelor interstițiale, rezervelor nutriționale și plastice) (Fig. 49). În tabelul XIV este prezentată dinamica principalilor constituenți ai cîștigului în greutate al gravidei.

TABELUL XIV

DINAMICA CÎȘTIGULUI PONDERAL LA GRAVIDA NORMALĂ
(REPRODUS DUPĂ HYTTEN ȘI LEITCH)

Țesuturi și lichide	Creșterea în greutate (în g)			
	10 săptămîni	20 săptămîni	30 săptămîni	40 săptămîni
Făt	5	300	1 500	3 400
Placentă	20	170	430	650
Lichid amniotic	30	350	750	800
Uter	140	320	600	970
Glande mamare	45	180	360	405
Masă sanguină	100	600	1 300	1 250
Lichide extracelulare				
— cu edem absent sau redus	0	30	80	1 680
— cu edem generalizat	0	500	1 526	4 897
Rezerve stocate				
— cu edem absent sau redus	310	2 050	3 480	3 345
— cu edem generalizat	310	2 080	3 534	2 128
Total — cu edem absent sau redus	650	4 000	8 500	12 500
Total — cu edem generalizat	650	4 500	10 000	14 500

Intensificarea sintezelor organice şi a activităţii unor organe suprasolicitate determină creşteri ale metabolismului bazal cu valori cuprinse între 15—30%, din care aproximativ 75% datorită dezvoltării produsului de concepţie şi uterului şi 25% prin stimularea activităţii cardio-respiratorii.

Dacă se exclud glucidele, care nu se tezaurizează în cantităţi semnificative în organismul gravidei, rezultă că cea mai mare parte a acestui consum energetic excedentar este utilizată pentru sintezele protidice şi lipidice fetale şi materne. În tabelul XV sînt prezentate cîştigurile pe perioade şi totale, protidice şi lipidice, ale mamei şi fătului în diversele perioade ale sarcinii normale.

TABELUL XV

CREŞTERILE PE PERIOADE ŞI TOTALE ALE LIPIDELOR ŞI PROTIDELOR ÎN SARCINA NORMALĂ (DUPĂ HYTTEN ŞI LEITCH)

Substanţă tezaurizată (în g)	Săptămîni de sarcină				Cîştigul total
	0—10	10—20	20—30	30—40	
Proteine	0,60	1,84	4,76	6,1	925
Lipide	5,85	24,80	25,85	3,3	3 825

Din tabelul XV rezultă că, în afara creşterii ponderale atribuită ţesuturilor legate direct de reproducere, gravida cîştigă aproximativ 3 800 g, reprezentate de depuneri lipidice, din care aproximativ 300—400 g în organismul fetal şi restul de 3 400—3 500 g în organismul matern; la gravidele cu edeme generalizate aceste depuneri lipidice sînt mult mai reduse.

Modificările metabolice din timpul sarcinii necesită un surplus energetic semnificativ, sintetizat în tabelul XVI, în care sînt prezentate echivalenţa energetică netă a cîştigului de protide şi lipide din timpul sarcinii, exprimată sub formă de căldură de combustie, consumul suplimentar de energie pentru menţinerea fătului şi a ţesuturilor materne supraadăugate, măsurat prin consumul de oxigen şi, în sfîrşit, energia totală, netă, transformată în energie metabolizabilă, pe baza echivalenţei energiei alimentelor (pentru că nu se cunoaşte eficienţa conversiunii, se dă o aproximaţie de + 10%).

TABELUL XVI

DINAMICA CONSUMULUI ENERGETIC ÎN CURSUL SARCINII NORMALE (DUPĂ HYTTEN ŞI LEITCH)

	Săptămîni de sarcină				Total cumulativ (kcal)
	0—10	10—20	20—30	30—40	
	Echivalent kcal pe zi				
Proteine	3,6	10,3	26,7	34,2	5 180
Lipide	15,6	235,6	207,6	31,3	36 337
Consum O_2	19,9	62,0	110,9	186,1	26 244
Total net energie	79,1	307,9	345,2	251,6	67 761
Energie metabolizabilă (total net energie + 10%)	87	339	380	277	74 537

Din datele menţionate în tabelul XVI reiese inexactitatea opiniei clasice, conform căreia necesităţile energetice specifice sarcinii ar fi maximale în ultimele săptămîni, cînd fătul creşte cel mai rapid. Consumul energetic cel mai mare este prezent în perioada de mijloc a sarcinii, cînd se realizează „banca energetică“ reprezentată de depozitele lipidice. Astfel, în cel de al treilea sfert al graviditàţii necesităţile suplimentare de energie pentru edificarea de noi ţesuturi (în special depuneri lipidice materne) sînt maxime, avînd valori medii de 215 kcal/zi, iar consumul de O_2 adiţional este în medie de 110 kcal/zi, în timp ce în ultimul sfert al sarcinii, cînd depunerile lipidice materne aproape au încetat, iar fătul creşte rapid, energia necesitată pentru edificarea noilor ţesuturi este de numai 65 kcal/zi, dar consumul adiţional de oxigen creşte la aproximativ 186 kcal/zi (39). Aceste date sînt importante pentru stabilirea raţiei calorice a gravidelor.

În continuare vor fi prezentate principalele modificări metabolice determinate de sarcină, începînd cu echilibrul hidroelectrolitic, care este cel mai profund influenţat.

Echilibrul hidric

Echilibrul hidric este modificat în timpul sarcinii, atît în privinţa cantităţii totale de apă din organism, cît şi a repartiţiei apei între diversele sectoare şi compartimente (35).

Apa totală a organismului a fost determinată la gravide prin antipirină şi derivaţi ai acesteia, sau prin apă marcată cu izotopi ai hidrogenului (deuteriu sau tritiu). Rezultatele obţinute prin antipirină sînt mai mari şi mai neregulate, comparativ cu cele furnizate de apa grea, şi nu pot fi corelate cu cîştigul ponderal, la unele gravide cîştigul hidric apărînd chiar superior celui ponderal, ca şi cînd organismul gravidei ar fi pierdut solide. Aceste deficienţe ale metodei cu antipirină, datorate modificării ratei de metabolizare şi/sau de fixare a substanţei pe proteinele plasmatice şi tisulare, au dus la abandonarea metodei, în favoarea determinărilor cu apă marcată izotopic, în special cu deuteriu, care însă dau valori cu 1—2% superioare celor reale, deoarece o parte din izotop se schimbă cu hidrogenul altor molecule.

Cercetările efectuate cu apă marcată izotopic au arătat că apa totală, la sfîrşitul primului trimestru al sarcinii, are valori foarte apropiate de cele obţinute la şase-opt săptămîni *post partum*, ceea ce dovedeşte, pe de o parte, că organismul gravidei nu reţine apă în primul trimestru şi, pe de altă parte, că apa reţinută în trimestrele următoare se elimină după naştere. În ultimele două trimestre ale sarcinii se reţine o cantitate de apă care variază în medie între 8,5 l (40) şi 7,6 l (66), diferenţele fiind datorate probabil metodologiei diferite de determinare. Diverşi autori au subliniat variaţiile individuale foarte mari ale valorilor apei totale, ceea ce face ca determinările izolate să fie lipsite de valoare clinică. Cantitatea de apă reţinută în timpul sarcinii nu este condiţionată de vîrsta sau înălţimea gravidei şi nici de paritate, în schimb depinde în mare măsură de gradul edemelor (Fig. 49). Cercetări efectuate de Hytten şi colab. arată că gravidele fără edeme reţin în medie 6,84 l (cu variaţii între 1,4 şi 14,3 l), cele cu edeme ale membrelor inferioare reţin 7,19 l (cu variaţii între 2,3 şi 9,6 l) şi cele cu edeme generalizate reţin 9,80 l (cu variaţii între 4,5 şi 14,2 l). Extrapolînd toate rezultatele obţinute la săptămîna a 40-a, autorii ajung la concluzia că în ultimele două trimestre de sarcină se reţin în medie 8,5 l apă totală.

Cantitatea totală de apă reţinută între săptămînile a 10-a şi a 30-a de sarcină se explică prin volumul de lichide acumulat de făt, placentă, lichidul amniotic şi majorarea volumului sanguin matern. Între săptămînile a 30-a şi a 38-a de sarcină, volumul mediu de apă reţinută depăşeşte cu 1,5 — 2 l cantităţile de lichide acumulate de produsul de concepţie şi cele care s-au acumulat intravascular, surplusul fiind datorat creşterii volumului lichidelor interstiţiale materne (39).

Apa totală nu este o constantă statică, ci reprezintă rezultatul unui echilibru dinamic permanent între aportul şi pierderile hidrice. Prin cercetări cu apă marcată izotopic s-a demonstrat că *turnover*-ul apei nu este modificat în timpul sarcinii normale, timpul de înjumătăţire a apei în organism fiind de 7—9,5 zile (53, 36, 38).

Apa totală a organismului este repartizată în două mari sectoare, care diferă între ele prin structură şi concentraţie ionică; sectorul celular şi cel extracelular, separate anatomic prin membranele celulare, care permit intense schimburi hidro-electrolitice.

Lichidele intracelulare, al căror volum nu poate fi determinat direct, ci este calculat prin scăderea volumului lichidelor extracelulare din volumul apei totale, şi ale căror variaţii cantitative nu sînt binecunoscute nici în condiţii fiziologice, au fost mai puţin investigate în timpul sarcinii. Menţionăm cercetările experimentale (15), confirmate şi la gravide (21, 72), care au arătat că în timpul gestaţiei nu se modifică conţinutul hidric şi electrolitic al muşchiului scheletal. Cantităţile de apă intracelulară acumulate în timpul sarcinii normale (în medie aproape 2 000 ml) sînt prezente în produsul de concepţie şi în ţesuturile materne supraadăugate.

Lichidele extracelulare s-au bucurat de o atenţie deosebită din partea multor autori, în special pentru că retenţia lor constituie unul dintre semnele fundamentale ale gestozelor tardive, precedînd obişnuit instalarea semnelor clinice (edeme, hipertensiune, proteinurie).

Determinarea corectă a volumului lichidelor extracelulare este îngreuiată, atît din cauza unor deficienţe ale metodelor de studiu, cît şi a unor particularităţi specifice sarcinii. Volumul lichidelor extracelulare se determină cu ajutorul unor substanţe indicator (tiocianat, radioizotopi ai Na, Cl, Br, sulfat radioactiv, tiosulfat, inulină, manitol, sucroză etc.), care, injectate în circulaţie, se omogenizează într-un volum de lichid („spaţiu“), care corespunde teoretic cu volumul lichidelor extracelulare. Pentru a corespunde scopului indicatorii utilizaţi ar trebui să îndeplinească mai multe condiţii, printre care: 1) să difuzeze uniform în întreg volumul lichidelor extracelulare; 2) să nu străbată membranele celulare; 3) să nu fie metabolizaţi sau excretaţi prea repede. Cei mai mulţi indicatori utilizaţi curent în practică nu îndeplinesc însă strict aceste condiţii; astfel, electroliţii nu se pot omogeniza perfect din cauza echilibrului Gibbs-Donnan, Na izotopic se schimbă cu Na din diverse celule, şi în special din oase, tiocianatul intră parţial în eritrocite şi în alte celule (glande salivare, pancreas, mucoasă gastrică) şi se leagă de proteinele şi lipidele serice, inulina este metabolizată şi se echilibrează lent din cauza pătrunderii sale încetinite în colagen. De asemenea, la gravide, substanţele utilizate curent, cu excepţia inulinei, străbat parţial placenta şi de aceea rezultatele obţinute includ şi lichidele extracelulare ale produsului de concepţie. În sfîrşit, se pare că sarcina modifică proprietăţile celulelor faţă de substanţele indicatoare, deoarece „spaţiul“ de tiocianat, care în afara gravidităţii reprezintă 85—90% din spaţiul de brom, în timpul sarcinii egalizează sau chiar depășește valorile acestuia. Toate acestea cauze de eroare fac ca unii autori să considere actualmente că volumul lichidelor extracelulare este mai mult un concept decît o entitate măsurabilă (12). Cu toate acestea, în literatură există un mare număr de cercetări asupra volumului lichidelor extracelulare în sarcina normală și în diversele complicații gestaționale.

Cele mai multe cercetări asupra volumului lichidelor extracelulare s-au efectuat cu tiocianat de sodiu și au demonstrat creșteri de 6—7 l la sfîrșitul unei sarcini normale (12, 39). Utilizînd alți indicatori s-au obținut valori mai mici și anume în jur de 5 l „spațiul“ de manitol (67) și „spațiul“ ^{22}Na (54), 5,34 l „spațiul“ de brom (28) etc.

Cercetări concomitente ale apei totale (cu apă marcată izotopic) și ale volumului lichidelor extracelulare (tiocianat etc.) au dus la concluzia că din cei aproximativ 8,5 l lichide reținuți în timpul sarcinii, 2 l reprezintă apa celulară a noilor țesuturi (fătul 1 360 ml, placenta 85 ml, uterul 200 ml, sînii 330 ml), iar restul de 6,5 l reprezintă excesul de apă reținut în lichidele extracelulare. Prin determinarea spațiului de tiocianat înainte și după travaliu s-a arătat că fătul și anexele sale răspund de aproximativ 2,4 l din cantitatea totală a lichidelor extracelulare și, deci, din cei 6,5 l lichide extracelulare organismul matern are un surplus de doar 4,1 l, din care 1,5 l datorită creșterii volumului plasmatic și eritrocitar și 2,6 l datorită creșterii volumului lichidelor interstițiale.

În tabelul XVII este prezentată repartiția în sedii cunoscute a surplusului de apă (în ml) la sfîrșitul sarcinii.

TABELUL XVII

REPARTITIA EXCESULUI HIDRIC LA SFÎRȘITUL SARCINII NORMALE (REPRODUS DUPĂ HYTTEN ȘI LEITCH)

Țesut	Apă totală	Extracelular	Intracelular
Făt	2 414	1 400	1 014
Placentă	540	260	280
Lichid amniotic	792	792	0
Uter	800	528	272
Glande mamare	304	148	156
Plasmă	970	920	0
Eritrocite	163	0	163
Total	5 933	4 048	1 885

Lichidele extracelulare sînt, la rîndul lor, repartizate în mai multe compartimente: intravascular (plasma sanguină), interstițial (limfa și lichidele pericelulare), transcelular (lichidul cefalorahidian, lichidele oculare, articulare, seroase, secrețiile digestive), intraosos și cartilaginos. Ultimele două compartimente, avînd schimburi lente cu restul lichidelor organismului, au fost mai puțin studiate în sarcină, în schimb primele două compartimente au constituit obiectul a numeroase cercetări. Deoarece variațiile volumului plasmatic sînt descrise la capitolul „Sîngele“, în continuare vor fi prezentate cîteva date asupra lichidelor interstițiale în sarcină.

Lichidele interstițiale, adevăratul „mediu intern“ al organismului, reprezintă un ultrafiltrat de plasmă, care scaldă toate celulele, fiind vectorul substanțelor nutritive și ergonale, dar și al cataboliților celulari. Volumul lichidelor interstițiale nu poate fi determinat direct, ci se calculează scăzînd volumul plasmatic din volumul lichidelor extracelulare. Fiind un compartiment hidric dispersat sub forma unui film pericelular și fiind supus permanent unor variate influențe osmotice și de altă natură, volumul lichidelor interstițiale suferă importante variații, atît în condiții fiziologice, cît şi în diverse stări patologice.

În sarcina normală are loc o importantă retenţie de lichide extracelulare, din care, aşa cum s-a menţionat înainte, o bună parte se află în compartimentul interstiţial, al cărui volum creşte pînă la sfîrşitul sarcinii în medie cu 2,6 l (39). Acest proces este consecinţa modificării echilibrului forţelor care dirijează schimburile hidro-electrolitice din sectorul microcirculaţiei. Conform concepţiei clasice a lui Starling (1909), circulaţia hidro-electrolitică între plasmă şi lichidele interstiţiale depinde de suma algebrică a forţelor care tind să stimuleze extravazarea lichidelor plasmatice (presiunea hidrostatică) şi a forţelor care se opun acestui proces (presiunea coloidosmotică şi tensiunea elastică a ţesuturilor). În sarcina normală echilibrul de forţe presionale este modificat, deoarece, pe de o parte, creşte progresiv presiunea hidrostatică, din cauza diminuării generalizate a tonusului venos şi la nivelul venelor membrelor inferioare, ca urmare a compresiunii exercitate de uterul gravid asupra vaselor din micul bazin şi, pe de altă parte, scade presiunea coloidosmotică a plasmei în medie cu 20%, ca rezultat al scăderii albuminelor cu aproximativ 1 g/100 ml. Urmarea acestor modificări este creşterea cantităţii de lichide plasmatice care extravazează la capătul arteriolar al capilarelor şi diminuarea cantităţii de lichide interstiţiale care intravazează la capătul venular, cu acumulare consecutivă de lichide interstiţiale, exteriorizată sau nu prin edeme clinice.

Acumulările hidrice globale şi modificările cantitative ale diverselor sectoare şi compartimente hidrice sînt de obicei consecinţa unor alterări ale echilibrului ionic şi în special ale concentraţiei Na^+ — ionul predominant al lichidelor extracelulare — şi a concentraţiei K^+ — ionul predominant al lichidelor celulare. De aceea, atît în sarcina normală, cît mai ales în gestozele tardive, echilibrul acestor ioni a fost mult cercetat.

Natriul (Na)

Echilibrul sodat al organismului este substanţial modificat în cursul sarcinii, ca urmare atît a transferului placentar necesar edificării structurilor produsului de concepţie, cît şi a creşterii necesităţilor de sodiu pentru noile ţesuturi materne şi expansiunea volumului lichidelor extracelulare.

Organismul matern reţine sodiu în timpul sarcinii (a se vedea „Excreţia renală“), dar amploarea retenţiei sodate este încă în discuţie, din cauza diferenţelor mari dintre valorile raportate de diverşi autori. Cercetări mai vechi, efectuate prin metoda bilanţurilor pe termen lung, au dat valori extrem de mari, retenţia sodată fiind apreciată la 70—383 mEq/săptămînă (39, 40). Aceste retenţii sodate sînt ireale, deoarece ar trebui să mărească volumul lichidelor extracelulare cu 0,47—2,62 l/săptămînă şi deci pînă la sfîrşitul sarcinii cu aproximativ 24 l. Prin metoda diluţiei sodiului izotopic (^{22}Na şi ^{24}Na), care determină sodiul schimbabil total din organism, valorile retenţiei sodate sînt mult mai mici, fiind cuprinse între 530 mEq/ (33) şi 773 mEq (52). Aceste valori sînt considerate inferioare celor reale, deoarece o mare cantitate de sodiu (aproximativ o treime din total) se află depus în celule, în special în ţesutul osos, deci nu este interschimbabil şi, ca urmare, nu este determinat prin diluţia izotopică.

Dacă se admite că în timpul sarcinii volumul lichidelor extracelulare creşte în medie cu 6 l, doar pentru menţinerea unei concentraţii a sodiului de 140 mEq/l este necesar a se reţine 840 mEq; dar, concomitent este reținută și o mare cantitate de sodiu de către produsul de concepție (făt, placentă, lichid amniotic). Prin dozarea sodiului în cenușă s-a arătat că organismul fătului la termen conține 6—7 g sodiu, acumularea făcîndu-se lent și paralel cu creșterea în greutate. La 100 g țesut lipsit de grăsime, concentrația sodiului se menține aproape constantă (230—240 mg), datorată diminuării progresive a concentrației din lichidele extracelulare, pe măsura scăderii procentului de apă din țesuturile fetale, concomitent cu creșterea conținutului sodat al scheletului; de aceea, conținutul total al fătului în sodiu schimbabil este mai redus cu aproximativ 30% față de conținutul real, diferența fiind datorită sodiului fixat în oase. Conținutul sodat al placentei este în medie de 250 mg în placentele precoce și de 200 mg în placentele la termen. Aceste valori sînt amplificate de conținutul sanguin bogat al placentei, iar dacă se scade excesul reprezentat de sodiul sanguin se ajunge la valori de 140 mg în placentele tinere și 100 mg în cele la termen. Lichidul amniotic conține aproximativ 125 mEq Na/l. Din aceste date rezultă că fătul și anexele sale rețin aproape 450 mEq Na. Dar și țesuturile nou-formate materne rețin anumite cantități de sodiu și anume aproximativ 80 mEq uterul și 35 mEq sînii, la care se adaugă 145 mEq necesari expansiunii volumului sanguin (140 pentru plasmă și 5 pentru eritrocite) și încă aproximativ 250 mEq datorați creșterii lichidelor interstițiale. Suma acestor cifre arată că în timpul sarcinii gravida reține aproape 1 000 mEq Na, cantitate repartizată aproximativ egal între mamă și produsul de concepție, așa cum reiese din tabelul XVIII reprodus după Hytten și Leitch.

Bilanțul pozitiv sodat în timpul sarcinii este rezultatul noului echilibru care se stabilește între factorii care inhibează natriureza și cei care o activează (68).

Dintre factorii care stimulează retenția de sodiu menționăm:

— estrogenii, care se secretă în cantități crescute în sarcină și ar avea, cel puțin în ceea ce privește eritrocitul (22), efectul de a stimula retenția de sodiu; de asemenea, atît estriolul, cît și estradiolul, stimulează secreția de aldosteron, activînd sinteza de angiotensinogen;

— cortizolul de asemenea produce creșterea netă a reabsorbției tubulare de Na^+, prin schimburi cu K^+; deși cortizolul liber plasmatic este crescut în sarcină, nu se știe încă dacă nu cumva intră în competiție cu alți steroizi pentru situsurile de fixare, ceea ce bineînțeles că i-ar scădea activitatea fiziologică;

— sistemul R.A.A. este stimulat puternic în timpul sarcinii și, probabil, deține un rol major în retenția renală de sodiu.

Concentrația plasmatică a reninei a fost găsită crescută la gravidele normale, o parte din renină avînd probabil origine extrarenală, fiind sintetizată de corionul placentar (1, 12) și, poate, de către uter. Deoarece și substratul reninei este crescut în timpul sarcinii, se poate presupune o activitate mai intensă de generare a angiotensinei, care, la rîndul său, stimulează puternic sinteza și descărcarea de aldosteron. Fluxul sanguin hepatic și *clearance*-ul metabolic al hormonului nefiind modificate, se admite că în timpul sarcinii este mult crescută concentrația aldosteronului liber plasmatic. Secreția de aldosteron în timpul sarcinii se pare că ar fi reglată mai degrabă de variațiile ingestiei de sare, decît de descărcările progesteronice, cum se credea înainte. Rolul aldosteronului în mecanismul retenției de sodiu din graviditate nu este încă elucidat, mai ales că suprarenalectomia bilaterală nu împiedică evoluția sarcinii, în condiţii în care nu se administrează în plus aldosteron exogen.

Poziţia verticală este urmată de acumulare crescută de lichide în porţiunile declive ale corpului, cu scăderea consecutivă a volumului sanguin circulant efectiv şi, deci, şi a filtrării glomerulare (11); de asemenea, în timpul poziţiei în picioare creşte şi secreţia de aldosteron (12).

Dintre factorii care stimulează natriureza menţionăm (23):

— creşterea filtrării glomerulare, probabil de o importanţă redusă, deoarece este compensată printr-o creştere adecvată a reabsorbţiei tubulare a sodiului filtrat;

— secreţia de progesteron (care în ultimele luni de sarcină este de zece ori mai mare, comparativ cu aceea din timpul fazei luteale a ciclului) şi creşterea cotei de progesteron liber, nelegat de proteinele plasmatice, ar putea de asemenea influenţa eliminările renale de sodiu prin acţiunea spironolactonică a hormonului;

— factorul natriuretic, a cărui acţiune este încă insuficient documentată, a fost preconizat de unii autori a interveni şi în timpul sarcinii. Existenţa acestui factor a fost presupusă pe baza constatării că administrarea unui exces de sare în soluţie hipo- sau izotonă este urmată de natriureză, fără creşterea filtrării glomerulare şi în prezenţa aldosteronului şi a hormonului antidiuretic. Acest mecanism al natriurezei denumit „al treilea factor" este considerat de unii autori ca o reajustare hemodinamică intrarenală (78), iar de alţii ca un agent hormonal, ultima ipoteză avînd actualmente un mare număr de susţinători. Constatarea că gravidele excretă în decurs doar de 20—30 min. 20% din cantitatea de 400 mEq Na perfuzat, a făcut pe unii autori (13) să atribuie un rol deosebit de important acestui factor în sarcină. S-a încercat elucidarea mecanismelor natriurezei din sarcină pornind de la faptul că poziţia culcat reduce filtrarea glomerulară, iar la gravida tratată în prealabil cu mineralocorticoizi şi perfuzată apoi cu o soluţie salină hipotonă, deşi creşte volemia şi cantitatea de sodiu filtrată, decubitul nu mai stimulează natriureza. În condiţii de diureză maximă, există totuşi o scădere a fracţiunii din filtrat reabsorbită la nivelul tubului proximal, sugerînd o reajustare tubulară independentă de activitatea mineralocorticoidă; de asemenea, s-a dovedit că există o scădere a fracţiunii de sodiu reabsorbită la nivelul tubului proximal, cînd gravida este în decubit lateral, fracţiune amputată cînd gravida trece în decubit dorsal (78).

Concluzia este că sarcina modifică activitatea factorilor care controlează eliminările sodate din organism, consecutiv realizîndu-se un nou echilibru între factorii care stimulează natriureza şi cei care o inhibează. Acest echilibru este însă precar şi se poate rupe cu uşurinţă, dacă se dezechilibrează brusc unul dintre factorii menţionaţi.

Cu toate că organismul gravidei reţine sodiul, concentraţia plasmatică a acestuia este diminuată (a se vedea „Sîngele"), probabil mai ales ca urmare a modificării raportului dintre cota intracelulară şi cea extracelulară, o mare cantitate de sodiu depunîndu-se în sistemul osos; de asemenea, este posibil ca şi expansiunea volumului lichidelor extracelulare să deţină un rol în scăderea sodemiei (75).

Potasiul (K)

Mai puţin studiat comparativ cu sodiul, echilibrul potasic suferă în timpul sarcinii modificări importante. Ca şi în cazul sodiului, sarcina determină o retenţie potasică a cărei amploare nu este încă lămurită, deoarece studiile de bilanţ pe termen lung au furnizat rezultate inacceptabile (retenţia a 5 300 mEq K în 145 de zile), iar studiile prin diluţie izotopică sînt încă foarte puţine. Unul dintre aceste studii (52) a arătat că, în comparaţie cu media de 2 370 mEq de la negravide, media de la sfîrşitul sarcinii, de 2 541 mEq, arată o retenţie potasică de 171 mEq; dacă se compară însă media din sarcina la termen cu media sarcinilor foarte precoce, care a fost de 1 982 mEq, retenţia de potasiu în timpul sarcinii apare a fi de 559 mEq. Se pare însă că o retenţie potasică de aproximativ 300 mEq ar fi mai aproape de realitate (40).

Cercetări asupra repartiţiei potasiului reţinut în timpul sarcinii au arătat că aproape două treimi din această cantitate sînt depuse în celulele produsului de concepţie, iar restul se află în ţesuturile materne supraadăugate. Astfel, fătul la termen conţine aproximativ 6 g K (determinare făcută în cenuşă). Creşterea conţinutului potasic al fătului se face lent şi progresiv, concomitent cu creşterea şi, ca urmare, conţinutul în K a 100 g ţesut fără grăsimi creşte de la 160—170 mg la feţii cei mai mici, pînă la 200—210 mg la fătul la termen. Potasiul fiind în cea mai mare parte intracelular, creşterea sa este un indiciu al creşterii celulare. Placenta conţine cantităţi variabile de potasiu, cuprinse în toate stadiile sarcinii între 120—100 mg/100 g. Prezenţa sîngelui din placentă desigur că introduce un factor de supraevaluare a conţinutului potasic, a cărui pondere nu a putut fi apreciată, dar care pare a fi mai redusă decît în cazul sodiului. Lichidul amniotic conţine aproximativ 4 mEq K/l. Deci, produsul de concepţie răspunde pentru aproape 200 mEq K reţinut în timpul sarcinii, la care trebuie adăugaţi încă 120 mEq prezenţi în organele materne hipertrofiate (uter, sîni), în expansiunea volumului sanguin şi a lichidului interstiţial.

Repartiţia excesului de potasiu reţinut în timpul sarcinii este prezentată în tabelul XVIII, reprodus după Hytten şi Leitch.

Cu toate că organismul gravidei reţine potasiu, potasemia este diminuată, cel puţin la începutul sarcinii, deoarece în ultimul trimestru s-au observat creşteri care uneori aduc concentraţia serică a potasiului la niveluri apropiate de cele de la negravide (a se vedea „Sîngele"). Modificările bilanţului potasic şi ale potasemiei sînt consecinţa unor mecanisme complexe, încă insuficient cunoscute, care acţionează atît asupra eliminărilor renale, cît mai ales asupra schimburilor ionice dintre celule şi mediul extracelular. Dacă eliminările urinare de potasiu se pare că sînt controlate în special de către progesteron şi sistemul R.A.A., în schimb nu se cunosc încă mecanismele care controlează schimburile ionice transmembranare în timpul sarcinii.

Edemele de sarcină

Edemele de sarcină, în opoziţie cu opinia clasică, conform căreia erau considerate patologice, actualmente sînt recunoscute de cei mai mulţi autori ca fiziologice, dacă nu sînt prea voluminoase şi mai ales dacă nu se însoţesc şi de alte manifestări clinice. S-a arătat că aproape jumătate dintre gravidele normale prezintă edeme clinice în ultima parte a sarcinii, 20% avînd doar edeme ale gleznelor şi 20% edeme uşoare ale degetelor mîinii, feţei etc. (edeme generalizate) (39).

Cercetări experimentale, în care s-a realizat o depleţie proteică a plasmei prin plasmafereză, au demonstrat că orice scădere a proteinemiei cu 1 g/100 ml determină creşterea spaţiului de rodan cu 3,8% din greutatea corporală, prin creşterea lichidelor interstiţiale. Aplicarea acestor constatări la gravide, la care proteinemia scade obişnuit cu 1 g/100 ml, ar explica retenţia a 2,6 l lichide extracelulare, adică o cantitate echivalentă cu cea reţinută în timpul unei sarcini normale. Probabil că în condiţii obişnuite mai intervin şi alţi factori care favorizează retenţie hidrică diurnă, în special la membrele inferioare, deoarece gravidele cu sarcini avansate prezintă seara edeme mai accentuate, care dispar dimineaţa, ca urmare a eliminărilor urinare crescute din timpul nopţii (nicturie).

Studii efectuate la gravide normale au arătat că între săptămînile a 30-a şi a 38-a de sarcină, la nivelul membrelor inferioare, se reţin doar 300—600 ml lichide extracelulare, restul de aproximativ 2 l fiind depus în alte regiuni ale corpului, probabil în special în substanţa fundamentală a ţesutului conjunctiv. Această ipoteză a avut ca punct de plecare cercetările lui Fekete, care a arătat că fragmentele de piele sau de ţesut conjunctiv, imersate în soluţii saline de concentraţii diferite, reţin apă pe care o eliberează apoi în cea mai mare parte sub acţiunea hialuronidazei (25). Hidrofilia tisulară s-a dovedit mai intensă cînd ţesuturile proveneau de la gravide, mai ales de la cele cu edeme. Răspunzătoare pentru hidrofilia ţesuturilor ar fi mucopolizaharidele prezente în mari cantităţi în substanţa fundamentală a ţesutului conjunctiv. S-a emis ipoteza (31) că mucopolizaharidele s-ar afla sub forma unui dublu sistem, format dintr-o stromă bogată în coloid şi săracă în apă, în interiorul căreia se află mici picături sărace în coloid şi bogate în apă, care, prin simpla lor creştere, ar putea reţine mari cantităţi de apă şi sodiu, fără modificări ale echilibrului osmotic. Cercetări mai recente au precizat că substanţa fundamentală este un gel cu o constituţie chimică extrem de complexă şi un conţinut bogat în mucopolizaharide, în special în glucozaminoglicani — polimeri macromoleculari ai dizaharidelor — dintre care cei mai bine studiaţi sînt acidul hialuronic şi dermatansulfatul (condroitinsulfatul *B*). Hidratarea dermului se modifică în funcţie de starea de polimerizare a glucozaminoglicanilor, la rîndul său sub un control hormonal complex (45). Estrogenii tind să mărească conţinutul dermului în acid hialuronic, în raport cu colagenul şi mucopolizaharidele sulfurate, şi să-l menţină relativ depolimerizat, ceea ce are ca rezultat creşterea conţinutului hidric. Creşterea nivelurilor estrogenice, prin acumularea localizată enormă de acid hialuronic şi de apă, explică tumefierea ritmică a pielii regiunii genitale la maimuţe şi, probabil, edemele premenstruale şi retenţia lichidelor interstiţiale din timpul sarcinii. Ar mai putea interveni însă şi alţi hormoni secretaţi în exces în timpul sarcinii, ca tirotropina şi hormonii tiroidieni, care afectează metabolismul glicozaminoglicanilor din derm, dar şi din ţesutul conjunctiv al altor organe (tub digestiv, pericard, laringe etc.).

Tiroxina intervine în special în catabolismul acidului hialuronic, în lipsa acestui hormon acumulîndu-se mari cantităţi de acid hialuronic în derm (mixedemul), iar tirotropina acţionează direct asupra ţesutului conjunctiv, stimulînd formarea de glucozaminoglicani. O acumulare similară de acid hialuronic, localizată mai ales pe părţile antero-laterale ale gambelor (mixedem pretibial), a fost descrisă şi la cei cu boală Basedow-Graves, mai ales după terapie chirurgicală sau cu radioiod, fiind atribuită substanţei care stimulează îndelung tiroida (LATS — Long Acting Thyroid Stimulating Substance), un anticorp IgG.

În sfîrşit, alţi hormoni crescuţi în sarcină acţionează în special asupra colagenului dermic, glucocorticoizii stimulînd catabolismul și sinteza colagenului din derm, iar somatotropul hipofizar are efecte inverse, mărind depunerile colagenice. Cu toate că încă nu s-au făcut studii speciale, datele existente permit presupunerea că în timpul sarcinii, sub influențele multiple și antagoniste exercitate de diverșii hormoni descărcați în exces, crește conținutul substanței fundamentale în glucozaminoglicani și în special în acid hialuronic și, ca urmare, crește hidrofilia țesutului conjunctiv. Acumularea unor cantități crescute de lichide interstițiale în substanța fundamentală a țesutului conjunctiv — fenomen caracteristic sarcinii — pare să favorizeze schimburile nutritive celulare și explică constatarea că gravidele care au avut edeme moderate nasc copii cu o greutate mai mare, comparativ cu cele care nu au avut edeme (39); de asemenea, modificările biochimice care au loc în țesutul conjunctiv explică înmuierea colului uterin, relaxarea articulațiilor, asuplizarea traveelor conjunctive ale mameloamelor și tumefierea gingiilor (40). Diferențele dintre diversele gravide în ceea ce privește gradul de retenție hidrică în timpul sarcinii se explică, probabil, prin variabilitatea echilibrului stabilit între diverșii hormoni care influențează biochimia substanței fundamentale a țesutului conjunctiv.

Fiziopatologia bilanțului hidro-salin la gravide

Din datele menționate anterior rezultă că în timpul sarcinii organismul matern își constituie rezerve importante hidro-saline, prin creșterea mai ales a volumului lichidelor extracelulare, astfel încît eventualele pierderi sau cîștiguri hidro-saline, fiziologice — și în anumite limite chiar patologice — să nu aibă influențe nefaste pentru homeostazia materno-fetală.

Starea de hidratare a sectorului celular nu suferă obișnuit variații importante, deoarece presiunea osmotică celulară, determinată în special de ionii cu repartiție predominant intracelulară (K$^+$, Mg^{2+}, HPO$_4^{-2}$, SO$_4^{-2}$, radicalii organici etc.), nu se modifică semnificativ. În schimb, sectorul extracelular este sediul unor importante variații de tonicitate, consecutive aportului și/sau pierderii unor cantități variate de apă și sare. Aceste variații sînt corectate prin transferuri corespunzătoare dintr-un sector în celălalt, în cadrul unui capital hidro-salin global nemodificat, pînă la restabilirea echilibrului osmotic. Elementul fundamental al variației tonicității lichidelor extracelulare este reprezentat de Na$^+$, care dezvoltă peste 90% din presiunea osmotică efectivă a lichidelor extracelulare. În timpul sarcinii, ca urmare a intervenției unor mecanisme încă necunoscute, cu toate că tonicitatea lichidelor extracelulare este ușor diminuată, excesul hidric nu este însă eliminat în urină prin intervenția mecanismelor adaptative cunoscute și nici nu intră în celule (a se vedea „Excreția renală").

În cursul sarcinii se pot instala tulburări hidro-saline, ca urmare a unor dezechilibre profunde intervenite între aportul și eliminările de lichide electrolitice din organism, cu repercusiuni asupra capitalului hidro-salin global, determinînd deshidratări sau hiperhidratări. De cele mai multe ori, pierderile sau acumulările de apă și/sau de sare nu se fac într-o proporție similară celei plasmatice, ceea ce are ca rezultat apariția unor modificări de osmolaritate extracelulară. În aceste condiții, sectorul celular se comportă ca un imens rezervor capabil să elibereze sau să primească apă, în funcție de gradientele osmotice dintre celule și lichidele extracelulare. Astfel, creșterea osmolarității extracelulare (deshidratările și, respectiv, hiperhidratările hipertone) determină transferuri lichidiene din sectorul celular în interstițiu, iar diminuarea osmolarității extracelulare (deshidratările și, respectiv, hiperhidratările hipotone) determină mișcări lichidiene în sens invers. Doar în situațiile în care diminuările sau creșterile volumului lichidelor extracelulare nu influențează și tonicitatea lor (deshidratările și, respectiv, hiperhidratările izotone), tulburarea nu afectează și sectorul celular. În continuare vor fi prezentate cîteva aspecte ale tulburărilor hidro-saline în timpul sarcinii.

Deshidratările, care pot fi definite ca bilanțuri hidro-saline negative, caracterizate prin pierderi de apă și sare însoțite constant și de alte dezechilibre electrolitice, în funcție de raportul dintre apă și sarea pierdută se împart în trei subgrupe:

a) *Deshidratările hipertone* sînt consecința unor pierderi hidrice superioare celor saline și se instalează ca urmare a diminuării sau suprimăriii aportului hidric, a pierderilor cutanate, digestive sau renale de lichide hipotone și, uneori, a greșelilor terapeutice. Dacă aportul hidric insuficient este o cauză excepțională a acestui tip de deshidratare în timpul sarcinii, în schimb pierderile de lichide hipotone prin hipersudorație, prin poliurii de diverse cauze (diabet zaharat, azotemie, nefropatii cronice etc.) și, în special, pierderile digestive, pot fi întîlnite și la gravide. Menționăm în special vărsăturile repetate și mai ales *hiperemesis gravidarum*, complicație uneori foarte severă a primului trimestru al sarcinii, care în cazuri grave poate determina deshidratări hipertone, pierdere în greutate și cetoză. Din cauză că în primul trimestru al sarcinii aciditatea secreției gastrice este diminuată, uneori pînă la aclorhidrie, gravida care varsă nu face și tulburări concomitente ale echilibrului acido-bazic. În schimb, cînd vărsăturile apar în ultimul trimestru, prin complicații ale sarcinii (hidramnios acut, gemelaritate, preeclampsie, insuficiență hepatică acută), sau datorită unor boli coincidente cu sarcina (gastro-enterite, volvulus, uremie, tumori cerebrale etc.), aciditatea gastrică fiind revenită la normal, gravida va face o deshidratare hipertonă cu alcaloză.

Deshidratările hipertone, caracterizate inițial prin creșterea tonicității lichidelor extracelulare, determină un transfer de lichide din celule în interstiții, mecanism compensator întotdeauna insuficient, care va avea ca rezultat corectarea parțială a gradientului osmotic, dar cu diminuarea volumului ambelor sectoare hidrice, cu alte cuvinte o deshidratare globală.

b) *Deshidratările izotone*, datorate pierderilor echilibrate de apă și sare, se instalează în caz de pierderi sanguine, plasmatice sau de lichide digestive cu o tonicitate apropiată de cea a plasmei. Deoarece în aceste condiții nu au loc transferuri lichidiene din sectorul celular, pierderile afectează exclusiv sectorul extracelular și se manifestă predominant prin insuficiență circulatorie (a se vedea „Hipotensiunile“).

c) *Deshidratările hipotone*, consecințe ale unor pierderi sodate superioare celor hidrice, sînt rar întîlnite la gravide, putînd fi determinate mai ales de pierderi renale de sodiu prin nefropatii (pielonefrite, boala polichistică renală, insuficiența renală cronică în stadiul poliuric etc.), insuficiență corticosuprarenaliană sau adrenalectomie bilaterală, administrare intempestivă de saluretice. Se mai pot produce deshidratări hipotone și prin sechestrarea unor lichide bogate în sodiu (exsudate pleurale și peritoneale, arsuri, dilatație acută de stomac, ileus etc.) și, în sfîrșit, ca urmare a unor greșeli terapeutice.

Deshidratările hipotone, caracterizate inițial prin diminuarea tonicității lichidelor extracelulare, se vor compensa prin diureză cu scăderea volumului lichidelor extracelulare și, apoi, cînd se ajunge la hipovolemie, ca urmare a descărcării de ADH scade diureza și hipotonicitatea extracelulară va fi urmată de un transfer de apă în celule, ajungîndu-se la un sindrom complex de deshidratare extracelulară, cu hiperhidratare celulară.

Hiperhidratările, care pot fi definite ca bilanțuri hidrosaline pozitive (73), în funcție de raportul dintre apa și sarea acumulată, se împart de asemenea în trei subgrupe:

Hiperhidratările hipertone, caracterizate prin acumulări de sare care le depășesc pe cele hidrice, pot fi consecința perfuziei unor mari cantități de soluții hipertonice saline sau, mai frecvent, a unor eliminări saline alterate (nefropatii, insuficiență corticosuprarenaliană primară sau secundară, tratament intens cu glucocorticoizi etc.).

Rar întîlnite la gravide, hiperhidratările hipertone determină un transfer de lichide celulare în mediul extracelular hiperton, pînă la stabilirea unui echilibru osmotic între cele două mari sectoare. Consecutiv se instalează un dezechilibru cantitativ intersectorial, caracterizat prin creșterea suplimentară a volumului lichidelor extracelulare, cu diminuarea corespunzătoare a volumului lichidelor celulare (exsicoză celulară).

Hiperhidratările izotone (edemele) rezultă prin acumulări de lichide izotone în spațiile interstițiale, fără modificări semnificative ale volumului lichidelor celulare. După cum s-a menționat înainte, edemele ușoare, localizate doar la membrele inferioare sau generalizate, sînt prezente la peste jumătate din gravidele normale, fiind considerate a fi lipsite de semnificație patologică. Pe de altă parte, însă, edemele reprezintă unul dintre semnele fundamentale ale gestozelor tardive, la aproximativ 90% din femeile cu hipertensiune și proteinurie existînd edeme mai mult sau mai puțin voluminoase (39).

Patogenia edemelor din gestozele tardive a constituit obiectul a numeroase cercetări și cu toate acestea nu a fost încă elucidată. Orice gravidă reține apă și, așa cum s-a menționat înainte, sarcina normală se însoțește de o retenție lichidiană medie de 8,5 l, din care 2,5 l, iar în cazul edemelor mai voluminoase pînă la 5 l, se află acumulați în compartimentul interstițial matern. Cu toate că s-au raportat variații individuale foarte mari în ceea ce privește cantitatea de lichide reținută de gravide, majoritatea autorilor sînt de acord că gravidele preeclamptice prezintă retenții hidro-saline mai mari; menționăm doar un studiu din care reiese că gravidele normale au în ultima lună o cantitate totală medie de lichide de 37,6 l, în timp ce media la un lot corespunzător de gravide cu preeclampsie a fost de 43,6 l (53). De asemenea, la gravidele preeclamptice *turnover*-ul apei este mai prelungit, timpul de înjumătățire a apei marcate izotopic fiind de 9,9—17,3 zile (38) sau, după un alt autor, avînd o valoare medie de 11,5 zile (53). Determinarea „spațiului“ de tiocianat la un mare număr de gravide a demonstrat că, dintre cele la care s-au găsit valori mult crescute între săptămînile a 30-a și a 37-a de sarcină, 23% au făcut ulterior preeclampsie și 18% manifestări clasificate ca „preeclampsie limită“, comparativ cu 1,4% dintre gravidele la care valorile spațiului de tiocianat au fost găsite în limite normale. Deoarece volumul sanguin la gravidele cu gestoze tardive este mai puțin crescut decît la gravidele normale, reiese că surplusul de lichide reţinute se află în compartimentul interstiţial, această retenţie exteriorizîndu-se de cele mai multe ori sub formă de edeme.

Mecanismele de producere a edemelor la preeclamptice au fost îndelung studiate. Unii autori au sugerat intervenţia anumitor modificări hormonale, care ar stimula excesiv retenţia hidro-salină (23). Astfel au fost incriminaţi estrogenii, care determină retenţii hidro-saline, dar la preeclamptice secreţia acestor hormoni este scăzută precoce. S-a discutat de asemenea rolul ADH, dar hormonul nu a putut fi detectat prin metodele moderne în sîngele gravidelor cu preeclampsie şi, în plus, au fost descrise cazuri de preeclampsie la gravidele cu diabet insipid. O mare atenţie s-a acordat aldosteronului — hormon care stimulează retenţia de sodiu şi, secundar acesteia, pe cea de apă. Dar la gravidele cu preeclampsie severă sau moderată secreţia de aldosteron este diminuată, iar la cele cu forme uşoare este la limita inferioară a normalului gravidelor; de asemenea, spironolactonele — antagonişti aldosteronici — nu au nici un efect la gravidele preeclamptice, în timp ce la gravidele normale stimulează eliminările de sodiu. Unele constatări sugerează că activitatea aldosteronului ar putea fi foarte crescută în fazele precoce ale preeclampsiei. Astfel s-a constatat că gravidele care au făcut preeclampsie spre sfîrşitul sarcinii au reţinut cantităţi anormale de sodiu în săptămînile a 16-a—a 26-a (20), iar activitatea reninei plasmatice a fost găsită mult crescută (32). Corelarea secreţiei de aldosteron cu valorile apei totale, ale spaţiului de sodiu şi ale sodiului schimbabil la gravide în ultimul trimestru, înainte şi după patru săptămîni de regim cu un conţinut sodat variabil, între 121—225 mEq/zi, a arătat că gravidele cu cel mai scăzut aport de sodiu au prezentat cea mai ridicată secreţie de aldosteron şi cele mai mari valori ale sodiului schimbabil. Din aceste cercetări a rezultat că secreţiile crescute de aldosteron pot stimula îndelung retenţia de sodiu, fără a se produce fenomenul de „eliberare“ (*escape*) şi că secreţia crescută de aldosteron la preeclamptice ar putea fi o consecinţă a aportului diminuat de sodiu.

Unii autori au emis ipoteza participării renale în patogenia edemelor preeclamptice. Aşa cum se ştie, obişnuit există un echilibru glomerulo-tubular graţie căruia este controlată excreţia sodiului, astfel încît o cotă de aproximativ 85% din sodiul filtrat glomerular este reabsorbită în tubii contorţi proximali, iar restul ajunge în tubii distali, unde reabsorbţia ionului este condiţionată de starea bilanţului sodat al organismului. Cînd cantitatea de sodiu filtrat depăşeşte capacitatea maximă de reabsorbţie tubulară, atunci creşte natriureza, iar cînd scade cantitatea de sodiu filtrat, are loc o reabsorbţie intensă în tubii distali. În sarcina normală, valoarea filtrării glomerulare crescînd cu aproximativ 50%, trebuie să crească corespunzător şi nivelul reabsorbţiei tubulare a sodiului, deoarece bilanţul sodiului se menţine echilibrat. La gravidele preeclamptice se produce o diminuare marcată a filtrării glomerulare şi, dacă nu are loc concomitent o diminuare a capacităţii de reabsorbţie tubulară a sodiului, se instalează o retenţie exagerată. Ipoteza nu s-a putut confirma, deoarece nu s-a dovedit că filtrarea glomerulară ar scădea chiar din fazele precoce ale preeclampsiei.

Dacă este clar că gravidele preeclamptice reţin cantităţi mai mari de apă şi sare decît gravidele normale şi că surplusul se acumulează în special în compartimentul interstiţial, în schimb nu se cunosc încă mecanismele realizării acestor depuneri lichidiene. Concentraţia plasmatică a albuminelor este mai scăzută la preeclamptice decît la gravidele normale, dar scăderea nu este suficient de profundă ca să poată explica producerea edemelor. Presiunea venoasă nu este mai ridicată la preeclamptice, iar spasmul arteriolar generalizat nu permite producerea unor modificări semnificative ale presiunii hidrostatice din capilare. Cercetarea indirectă a presiunii intracapilare, prin măsurarea ratei de filtrare a lichidului din patul vascular al antebraţului după compresiune venoasă, a arătat că la negravide rata de filtrare a fost de 0,111 ml/100 g antebraţ/min., la gravidele normale de 0,160, iar la preeclamptice cu edeme valorile au fost diminuate, probabil din cauza creşterii presiunii interstiţiale, consecutiv lichidului de edem (56). O explicaţie plauzibilă, dar încă nedovedită, ar fi că la preeclamptice acumulările hidro-saline interstiţiale sînt consecinţa creşterii hidrofiliei tisulare, prin acumulări crescute de glucozaminoglicani, deci prin exagerarea unui proces fiziologic la gravide.

Hiperhidratările hipotone realizează forma cea mai gravă de acumulări hidro-saline, interesînd atît sectorul extracelular, cît şi pe cel celular şi, de aceea, sînt denumite hiperhidratări globale. Caracterizate prin acumulări hidrice în exces faţă de cele saline, hiperhidratările globale se instalează în condiţiile unor decalaje importante între aportul crescut de lichide, de obicei hipotone, şi capacitatea renală de a elimina surplusul lichidian.

La gravide hiperhidratările hipotone se pot instala doar ca urmare a unor intervenţii medicale intempestive şi inadecvate, în următoarele condiţii:

1) administrarea forţată de lichide la o pacientă cu preeclampsie-eclampsie;

2) administrarea unor mari cantităţi de lichide la o gravidă în insuficienţă renală acută, cu scopul reluării diurezei;

3) pierderea electroliţilor prin vome sau ca urmare a administrării de diuretice;

4) perfuzia de ocitocină — hormon care, în afară de efectul ocitocic, exercită şi un efect activ antidiuretic foarte puternic — la un ritm de 45 mU./min., efectul antidiuretic fiind egal cu activitatea maximă a ADH. Obişnuit, ocitocina se administrează în soluţie glucozată, cei mai mulţi obstetricieni avînd teama de a perfuza soluţii saline la gravide, iar glucoza se metabolizează rapid şi, de aceea, cantitatea totală de lichide perfuzată poate fi echivalată cu o perfuzie de apă distilată. Perfuzia unor mari cantităţi de ocitocină într-un volum mare de soluţie glucozată, pentru completarea avorturilor mari, controlul hemoragiilor *post partum*, iar la gravidele la termen pentru inducerea sau stimularea travaliului, poate determina deci o hiperhidratare hipotonă gravă, o adevărată intoxicaţie cu apă.

Hiperhidratările hipotone, caracterizate iniţial prin expansiunea volumului lichidelor extracelulare şi diminuarea tonicităţii lor, vor fi compensate spontan printr-un transfer osmotic de mari cantităţi de apă în sectorul celular, cu hiperhidratarea consecutivă şi a acestuia. Dar hiperhidratarea celulară este urmată de intensificarea catabolismului endogen şi de eliberarea unor cantităţi suplimentare de apă metabolică, ce agravează şi mai mult situaţia. Hiperhidratarea unor teritorii celulare contribuie ca un factor deosebit de agravant; astfel, inbibiţia hidrică a celulelor tubulare renale supraadaugă un factor mecanic de alterare a fluxului urinar, care determină oligurie, sau, la pacientele oligurice, intrarea în anurie, iar inbibiţia hidrică a celulelor cerebrale cu edem cerebral provoacă greţuri, vărsături, stupoare şi convulsii, gravida fiind considerată în mod greșit ca o eclamptică (50).

Echilibrul fosfo-calcic

Echilibrul fosfo-calcic este mai puțin tulburat în timpul sarcinii, cu toate că în organismul fetal este transferată o cantitate apreciabilă de calciu și de fosfor, necesară pentru osificarea scheletului.

Calciul

Calciul prezintă un bilanț pozitiv în timpul sarcinii. Studiile efectuate, deși grevate de multiple cauze de eroare, au evidențiat mari variații individuale și o retenție de calciu, care corespunde aproape integral necesităților fetale (16). În decursul unei sarcini normale se reține o cantitate de calciu de aproximativ 30 g, din care aproape 28 g se depun în scheletul fetal (aproximativ două treimi, în ultima lună) și restul în organismul matern.

Cercetări asupra dinamicii depunerilor de calciu în organismul fetal au arătat o corelație netă între cantitatea de calciu și greutatea fetală. Astfel fătul de 300 g are în organism ceva mai mult de 1 g calciu, cel de 1 500 g are aproximativ 10 g calciu și fătul la termen are 28 g calciu. Paralel cu calcificarea scheletului și cu creșterea, cantitatea de calciu crește de la 2 g/kg la feții cei mai mici, la peste 8 g/kg la termen; la feții de peste 3 000 g se pare că începe să scadă conținutul de calciu raportat la greutatea corporală. Placenta conține cantități variabile de calciu din cauza prezenței unor zone calcificate; se pot admite ca valori medii, pe 100 g țesut, 25 mg pînă la mijlocul sarcinii, 30 mg la 30 de săptămîni și 100 mg la termen (39). Conținutul calcic al lichidului amniotic, în medie de 3,8 mEq/l, obișnuit nu suferă variații cantitative importante în cursul sarcinii (40). Organismul matern reține mici cantități de calciu în uter (6,7 mEq/100 g țesut uscat), în țesutul mamar și în sînge, mai ales în eritrocite. Cercetări experimentale au demonstrat că în timpul sarcinii au loc depuneri de calciu și în scheletul matern, acest surplus fiind consumat ulterior în cursul lactației. Deși este probabil că asemenea rezerve se fac și la femeie, nu există încă date în literatură care să aproximeze cantitățile reținute.

În tabelul XVIII este redată repartiția calciului reținut în timpul sarcinii.

TABELUL XVIII

REPARTIȚIA EXCESULUI DE Na, K ȘI Ca REȚINUT ÎN TIMPUL SARCINII NORMALE
(REPRODUS DUPĂ HYTTEN ȘI LEITCH)

	Na (mEq)	K (mEq)	Ca (g)
Făt	230	154	28,0
Placentă	120	42	0,65
Lichid amniotic	100	3	neglijabil
Uter	80	50	0,22
Glande mamare	35	35	0,06
Plasmă	140	4	0,17
Eritrocite	5	24	0,38
„Lichid de edem“	240	0	0,25
Total	950	320	29,66

Fosforul

Fosforul (P), care se află în proporție de peste 85% combinat cu calciul în oase, și are variații asemănătoare cu ale acestuia, cu excepția unei cote minime, care se află în compușii fosfat macroergici angrenați în reacțiile energogenetice și care prezintă variații independente de cota depusă în schelet. Cantitatea de fosfor depusă în scheletul fetal crește, la fel ca și aceea a calciului, paralel cu creșterea în greutate a fătului, ajungînd la termen la aproximativ 13 g și, concomitent, o cotă minimă se depune în organismul matern.

Bilanţul fosfo-calcic al organismului este condiţionat de corelaţiile dintre absorbţia intestinală, depunerea osoasă şi eliminarea renală, procese controlate de mecanisme endocrine şi vitaminice. Mecanismele endocrine sînt reprezentate de un cuplu hormonal antagonist, constituit, pe de o parte de parathormon, a cărui secreţie este condiţionată în primul rînd de diminuarea calcemiei şi care, prin acţiunile sale sinergice cu cele ale vitaminelor D, de mobilizare a calciului osos, de activare a resorbţiei intestinale şi, accesoriu, de diminuare a eliminărilor renale, reduce calcemia la nivelul normal şi, pe de altă parte, de calcitonină, secretată în condiţii de hipercalcemie şi avînd efecte antagoniste parathormonului.

În timpul sarcinii concentraţia plasmatică a calciului ionic uşor diminuată, mai ales în ultimul trimestru, determină instalarea unui hiperparatiroidism secundar. Dacă pînă în săptămînile a 30-a — a 34-a de sarcină există hipocalcemie, ca urmare a retenţiei de calciu în compartimentul matern ulterior calcemia creşte, concomitent cu scăderea fosfatemiei, din cauza hipersecreţiei de parathormon, care mobilizează calciul osos, activează resorbţia lui intestinală şi stimulează eliminările urinare de fosfaţi. Secreţia de parathormon este crescută semnificativ în ultimul trimestru al sarcinii, probabil nu din cauza tendinţei de diminuare a calcemiei ca urmare a transferului masiv de calciu în circulaţia fetală, ci mai degrabă ca un răspuns fiziologic de mobilizare a rezervelor fosfo-calcice materne pentru asigurarea necesităţilor fetale (18). Poate că rolul de stimulatori fiziologici ai paratiroidelor în această perioadă a sarcinii îl au ACTH şi glucagonul. Activitatea osteolitică şi hipercalcemiantă a parathormonului este modificată de secreţia de calcitonină şi de alţi hormoni secretaţi în exces în această perioadă (estrogenii, tiroxina), în timp ce HPL intervine mai ales în prima fază, cînd se constituie rezervele calcice materne. Aceste adaptări complexe hormonale asigură necesităţile fosfo-calcice fetale, cu cît mai puţine influenţe nocive asupra homeostaziei calcice materne.

Fiziopatologia echilibrului fosfo-calcic la gravide

Cantităţile de calciu şi de fosfor depozitate în scheletul fetal reprezintă în medie 2,5% şi, respectiv, 3,4% din capitalul mineral depus în scheletul matern şi, deci, ar putea fi furnizate la nevoie din aceste depozite. Dar, aşa cum s-a menţionat înainte, organismul matern reţine Ca şi P în timpul sarcinii, făcînd şi mici rezerve proprii necesare pentru perioada de lactaţie. De aceea, în special în ultima parte a sarcinii, aportul alimentar de săruri fosfo-calcice trebuie să crească corespunzător necesităţilor, bineînţeles concomitent cu un surplus de vitamine şi în special de vitamine din grupul D, deoarece, în caz contrariu se instalează o intensificare a demineralizării osoase materne, manifestată prin osteomalacie, carii dentare etc.

Echilibrul acido-bazic

Echilibrul acido-bazic al mediului celular şi al lichidelor biologice este necesar pentru conservarea structurii proteinelor, mai ales a celor enzimatice, care îşi pierd activitatea în condiţiile unor mari deviaţii de pH. Menţinerea concentraţiei H^+ în limite fiziologice este rezultatul unui echilibru dinamic stabilit între donatorii de H^+ (acizii) şi acceptorii de H^+ (bazele) din celule şi lichidele extracelulare.

În condiţii fiziologice intervin multipli factori care tind să modifice echilibrul acido-bazic, printre care: alimentaţia, în special cea proteică, digestia, efortul fizic, metabolismul ce lular, respiraţia, excreţia urinară etc. Cu toate acestea, concentraţia de H^+ se menţine atît în celule, cît şi în umori, cu variaţii minime, datorită unor mecanisme complexe şi extrem de eficiente.

Primul eşalon al acestor mecanisme este reprezentat de sistemele-tampon, care au rolul de a capta şi neutraliza rapid excesul de H^+ şi de a-l transporta apoi spre organele de eliminare (plămîni, rinichi). Sistemele tampon — cupluri constituite dintr-un acid slab şi sarea sa cu o bază puternică — datorită interconversiunii rapide a constituenţilor lor realizează în mediul în care se află un echilibru ionic care se opune variaţiilor bruşte şi importante ale concentraţiei de H^+ la adăugarea în mediu a unui acid sau bază tare. Asemenea sisteme se găsesc atît în umori, cît şi în celule, fiind constituite din acizi slabi (H_2CO_3, H_2NaPO_4, proteine, hemoglobină şi oxihemoglobină) şi sărurile lor de Na (în umori) şi de K (în celule). Apariţia în lichidele extracelulare a unui acid sau a unei baze va fi urmată de neutralizarea, în proporţie de 30—50%, de către sistemele-tampon prezente în umori, restul fiind neutralizat în celule sau în oase de către sistemele-tampon ale acestor structuri.

Toate sistemele tampon acţionează concomitent pentru menţinerea concentraţiei de H^+ şi, de aceea, vor prezenta modificări cantitative asemănătoare în diverse alterări ale echilibrului acido-bazic. Sistemul tampon $HNaCO_3/H_2CO_3$, cel mai bine reprezentat cantitativ, fiind constituit dintr-un acid de care organismul se poate debarasa foarte uşor, deţine cea mai mare importanţă fiziologică, reprezentînd aproximativ 40% din capacitatea de tamponare a plasmei, iar studiul variaţiilor constituenţilor săi oferă cel mai bun indiciu pentru precizarea tipului şi a intensităţii dereglărilor echilibrului acido-bazic.

Activitatea ventilatorie şi cea renală desăvîrşesc acţiunea începută de sistemele-tampon. Ventilaţia pulmonară, extrem de sensibilă la variaţiile concentraţiei sanguine a H^+, se modifică adaptativ deîndată ce există tendinţa de modificare a acestei constante şi, cu toate că nu corectează defectul primar pentru că nu elimină din organism H^+, deţine o importanţă majoră în menţinerea echilibrului acido-bazic, deoarece, prin variaţiile eliminărilor de CO_2, influenţează rata disocierii H_2CO_3 şi, astfel, valoarea raportului $HNaCO_3/H_2CO_3$. Activitatea renală corectează defectul iniţial, putînd modifica în limite foarte largi eliminările urinare de H^+, prin modificarea raportului dintre eliminarea de H^+ şi recuperarea de HCO_3^-, ceea ce se reflectă în posibilitatea modificării pH urinar între 4,5—8. Rinichiul normal poate elimina în 24 de ore 50—70 mEq H^+, din care două treimi sub forma acidităţii titrabile (86% prin sistemul-tampon al fosfaţilor) şi restul sub formă de săruri amoniacale.

Prin intervenţia adecvată şi succesivă a sistemelor tampon şi a activităţii ventilatorii şi renale se menţin atît echilibrul acido-bazic, cît şi o anumită cotă de H^+ liberi, variabilă între 40—45 nanovalenţi şi corespunzînd unui pH de 7,40—7,35.

Puţine studii au fost dedicate modificărilor echilibrului acido-bazic în cursul sarcinii (24, 71, 65). Aşa cum s-a menţionat la capitolul „Respiraţia", hiperventilaţia care se instalează încă din săptămîna a patra de sarcină are ca rezultat creşterea eliminărilor de CO_2 şi o tendinţă de alcaloză respiratorie compensată prin scăderea eliminărilor urinare de Na^+ şi creşterea eliminărilor de HCO_3^-. Ca urmare a acestor modificări adaptative renale, în sarcina la termen, deşi Pco_2 are o valoare medie de 30 mm Hg (normal 46), iar bicarbonatul de

20 mEq/l (normal 26), pH sanguin nu este modificat.

Cercetări efectuate la gravide au arătat că administrarea clorurii de amoniu este urmată de un răspuns identic cu cel de la negravide, iar perfuzia intravenos de bicarbonat determină creşterea eliminărilor renale, cu un prag renal la concentraţia sanguină a bicarbonatului de 19,7 mEq/l (40). Aceste constatări dovedesc că în cursul sarcinii echilibrul acido-bazic este menţinut, dar este adaptat special pentru a menţine Pco_2 diminuat, probabil ca un mecanism care facilitează, printr-un gradient mai ridicat, transferul de CO_2 de la făt la mamă.

În timpul travaliului intervin o serie de factori care tind să modifice echilibrul acido-bazic. Astfel, în primul stadiu al travaliului, Pco_2 mai scade încă, iar pH creşte uşor, modificări care nu sînt influenţate de administrarea unui analgetic înainte de travaliu sau de durata travaliului, dacă nu depăşeşte 17 ore. Travaliile mari lungi au influenţe importante asupra pH fetal (8). În stadiul al doilea al travaliului se instalează o tulburare mixtă a echilibrului acido-bazic, caracterizată prin diminuarea suplimentară a Pco_2 şi o uşoară scădere de pH sanguin (0,05), consecinţă a descărcărilor de acid lactic din circulaţia fetală, modificare neinfluenţată de anestezia generală cu o durată sub 30 min. În schimb, în sîngele fetal (artera ombilicală) pH scade, iar Paco_2 creşte, chiar şi la copiii născuţi prin cezariană efectuată sub anestezie generală.

Fiziopatologia echilibrului acido-bazic la gravide

Intervenţia unor afecţiuni legate direct de sarcină sau coincidente ei poate provoca alterări variate ale echilibrului acido-bazic, printr-un dezechilibru între donatorii şi acceptorii de H^+. Aceste dezechilibre sînt importante de cunoscut, deoarece reprezintă coeficienţi patogenici însemnaţi în evoluţia complicaţiilor gestaţionale. Creşterea concentraţiei H^+, consecutivă unui exces primar de H^+ de provenienţă exogenă sau endogenă, sau diminuarea primară a bazelor caracterizează acidozele, iar diminuarea concentraţiei H^+, prin exces primar de baze sau prin scăderea primară a acizilor, este caracteristică alcalozelor. În afara acestor tulburări simple ale echilibrului acido-bazic, în sarcină se întîlnesc frecvent şi tulburări complexe sau combinate.

Acidozele

Acidozele sînt caracterizate prin creşteri ale concentraţiei H^+ din lichidele extracelulare peste 44 de nanovalenţi la litru (corespunzător unui pH sub 7,35) şi, în funcţie de mecanismul lor de producere, sînt de două tipuri (7):

A. **Acidozele prin exces primar de acizi** sînt consecinţa acumulării în organism de CO_2 (respectiv H_2CO_3) sau de acizi nevolatili.

a) *Acidozele prin hipercapnie* (acidozele respiratorii) se instalează ca rezultat al alterării acute sau cronice a schimburilor gazoase alveolare şi evoluează obişnuit împreună cu un anumit grad de hipoxie.

Cauzele acidozelor respiratorii acute, care pot fi întîlnite şi în timpul sarcinii, sînt reprezentate de lezarea centrilor respiratorii (traumatică, inflamatorie, tumorală), sau, mai frecvent, de alterarea funcţionalităţii lor (prin supradozaj anestezic, barbituric, opiaceu etc.), paralizia acută a musculaturii respiratorii (poliomielită, polinevrite, *miastenia gravis*, curarizare etc.), afecţiuni acute ale aparatului respirator (corpi străini, astm bronşic, infecţii pulmonare acute, atelectazii, infarcte, edem pulmonar etc.), compresiuni pulmonare severe (pneumotorax, revărsate pleurale, meteorism abdominal, hidramnios, gemelaritate etc.).

Cauzele acidozelor respiratorii cronice sînt reprezentate de pneumopatii cronice (bronşiectazii, scleroemfizem, stază pulmonară etc.), afecţiuni pleurale (pahipleurite), afecţiuni ale cuştii toracice sau ale coloanei vertebrale (cifoscolioze, toracoplastii, spondiloze anchilozante etc).

Rareori prezente la gravide, acidozele respiratorii sînt caracterizate prin creşterea P_{ACO_2} şi P_{CO_2} sanguin peste 40 mm Hg şi, consecutiv, a concentraţiei sanguine şi celulare a H_2CO_3 şi scăderea pH. În hipercapniile acute creşterea P_{CO_2} cu 1 mmHg măreşte concentraţia sanguină de H^+ cu 0,77 nM/l, iar în hipercapniile cronice aceeaşi retenţie de CO_2 măreşte concentraţia H^+ doar cu 0,30 nM/l.

Compensarea acidozelor respiratorii se realizează prin mecanisme complexe şi multiple. În hipercapniile acute, excesul de CO_2 se va combina cu Hb, iar H^+ vor fi captaţi şi neutralizaţi de celelalte sisteme-tampon celulare şi extracelulare. Concomitent are loc o migrare a Cl^- din plasmă în eritrocite, însoţită de o mişcare în sens opus a HCO_3^-. Aceste mecanisme compensatorii sînt însă puţin eficiente şi de aceea creşterea acută a P_{CO_2} va determina scăderi de pH, care vor fi corectate doar în următoarele 24 de ore, prin eliminarea urinară a excesului de H^+, sub forma acidităţii titrabile şi a sărurilor amoniacale. Concomitent se produc descărcări de K^+ din celule, urmate de creşterea potasemiei şi a potasuriei, precum şi de eliminări crescute de Cl^-, care diminuează suplimentar cloremia. Rinichii recuperează cantităţi crescute de HCO^-_3, care nu pot însă readuce la normal valoarea raportului $HNaCO_3/H_2CO_3$ şi, de aceea, pH rămîne uşor diminuat. Cu cît retenţia de CO_2 va fi mai puternică, cu atît recuperarea renală de bicarbonat va fi mai puţin adecvată şi compensarea mai incompletă. Dacă creşterea P_{CO_2} nu este excesivă şi, mai ales, dacă nu se însoţeşte de hipoxie severă, se poate ajunge la o stare de echilibru, rinichii eliminînd zilnic cantitatea de H^+ rezultată prin alimentaţie şi metabolism intermediar. În asemenea condiţii sensibilitatea centrilor respiratori la hipercapnie scade progresiv şi, ca urmare, excesul de H^+ va fi tamponat în celule şi mare parte a H_2CO_3 va fi fixată în oase sub formă de carbonat de calciu.

b) *Acidozele prin acumulări de acizi nevolatili* (acidozele metabolice), cele mai frecvente şi mai grave tulburări ale echilibrului acido-bazic, se instalează ca urmare a unor dereglări severe ale metabolismului intermediar sau a alterării eliminărilor renale de H^+.

— Acidozele prin dereglări ale metabolismului intermediar pot avea mecanisme variate de producere, la gravide cel mai adeseori fiind consecinţa şocului sau a cetoacidozei diabetice. Astfel, stările de şoc prin hemoragii grave produse de diverse complicaţii ale sarcinii, sau prin infecţii cu germeni gram negativi, se însoţesc constant de acidoză metabolică prin acumulări excesive de acid lactic, care se generează de către ţesuturile hipoxice în cantităţi superioare celor care pot fi metabolizate tisular sau hepatic. Deşi manifestările clinice ale acidozei lactice sînt mascate în aceste condiţii de simptomatologia alarmantă a şocului, acidoza metabolică trebuie combătută energic, deoarece constituie unul dintre coeficienţii care contribuie la agravarea hipotensiunii şi a perfuziei tisulare inadecvate, prin reducerea reactivităţii vasculare la catecolamine şi prin deprimarea inotropismului şi cronotropismului cardiac, dar şi prin influenţarea eliberării de O_2 la ţesuturi. S-a demonstrat că în stadii precoce acidoza lactică mărește cantitatea de O_2 eliberată țesuturilor, prin devierea spre dreapta a curbei de disociere a Hb (efectul Bohr); după cîteva ore, însă, acidoza exercită efecte contrarii, din cauza diminuării sintezei eritrocitare de acid 2,3-difosfogliceric (2,3-DPG) — intermediar al glicolizei — care se combină cu Hb și favorizează eliberarea de O_2 la nivel tisular (26). Astfel se intră într-un cerc vicios, acidoza mărind hipoxia tisulară, iar aceasta intensificînd acidoza lactică.

Adeseori, acidoza metabolică (lactică) din cursul șocului obstetrical se însoțește de alcaloză respiratorie. Această tulburare disociată a echilibrului acido-bazic a fost mai frecvent observată la gravidele cu infecții cu germeni gram negativi, la care valorile P_{CO_2} au fost în medie cu 8 mmHg inferioare, la aceeași scădere de pH, față de media pacientelor cu acidocetoză diabetică. Asocierea alcalozei respiratorii este probabil consecința efectului stimulator al endotoxinelor asupra centrilor respiratori. Alteori acidoza metabolică a șocului se complică cu acidoza respiratorie, din cauză că retenția relativă de CO_2 diminuează activitatea musculaturii respiratorii. Această tulburare amenință în special pacientele cu acidoză metabolică și pH sub 7,35, cărora li se administrează droguri care deprimă respirația.

— Acidoze prin tulburări ale metabolismului intermediar se mai pot instala și ca urmare a neacoperirii necesarului energetic al organismului prin aport alimentar (inaniție, vărsături incoercibile de diverse cauze — în special *hiperemesis gravidarum* — diaree profuze, stări febrile etc.). În aceste situații, acidoza metabolică este datorată acumulării de corpi cetonici (acid β-hidroxibutiric și acetoacetic), dar și de anioni ai acizilor minerali (sulfat și fosfat), rezultați din degradarea proteinelor proprii. De asemenea, în diabetul zaharat decompensat acidoza metabolică este datorată acumulării de corpi cetonici, sintetizați în cantități excesive, ca urmare a activării catabolismului lipo-protidic tisular. Acidocetoza diabetică se poate complica însă și cu o acidoză lactică, consecință a depleției volumului lichidelor extracelulare, situație în care pH și bicarbonatul plasmatic sînt neobișnuit de scăzuți. De asemenea, la diabetice se poate instala și o comă hiperglicemică hiperosmolară necetozică, foarte sensibilă la insulină — spre deosebire de comele ceto-acidozice foarte rezistente la insulină — caracterizată umoral prin absența cetoacidozei și hiperosmolaritate plasmatică determinată în primul rînd de glicemia foarte crescută (peste 500 mg/100 ml), dar și de hipernatremie (consecință a diurezei osmotice prin intensificarea glicozuriei), de hiperazotemie și, mai rar, de hiperlactacidemie.

— Acidozele prin alterarea eliminărilor renale de H^+, rare în practica obstetricală, însoțesc o serie de nefropatii acute sau cronice. În nefropatiile acute și în special în insuficiența renală acută (vezi subcapitolul respectiv), acidoza metabolică se instalează mai rapid și este mult mai gravă din cauza catabolismului tisular intens care generează o cantitate crescută de acizi nevolatili, precum și din cauza deficitului secreției tubulare de H^+, ca rezultat al inhibiției anhidrazei carbonice sau al diminuării energogenezei celulare și din cauza deficitului amoniogenezei. În nefropatiile cronice (pielonefrite, litiaze renale, hidronefroze etc.), acidoza metabolică se instalează lent și progresiv, pe măsura scăderii numărului nefronilor funcționali, deoarece, deși fiecare nefron restant își păstrează capacitatea de acidifiere urinară, rinichii nu pot elimina cantitatea totală de H^+ rezultată din metabolism.

B. **Acidozele prin reducerea primară a bazelor,** mai rare decît precedentele, sînt consecinţa unor pierderi de baze pe cale digestivă sau renală. Diareele profuze de diverse etiologii constituie cauza obişnuită a acestor acidoze, care mai pot fi provocate şi de pierderile de sucuri digestive alcaline prin vărsături, aspiraţie intestinală, fistule digestive înalte etc. Pentru ca în asemenea situaţii să se instaleze o acidoză metabolică, este necesar să se piardă cantităţi de HCO_3^- superioare celor generate de rinichi (250 mEq/zi). Pierderi urinare de baze, cu acidoză metabolică consecutivă, se întîlnesc în caz de insuficienţă corticosuprarenaliană acută sau după administrarea de diuretice care inhibează carboanhidraza din celulele tubulare renale.

Compensarea acidozelor metabolice se realizează în primul rînd prin neutralizarea excesului de H^+ de către sistemele-tampon, mai ales prin reacţie cu bicarbonatul plasmatic, ceea ce are ca rezultat scăderea concentraţiei acestuia şi generarea unui plus de CO_2, care stimulează activitatea centrilor respiratori. Prin hiperventilaţie se elimină în exces CO_2 şi astfel este readusă la normal valoarea raportului $HNaCO_3/H_2CO_3$ şi a pH. Cresc de asemenea eliminările urinare de H^+, ca aciditate titrabilă şi săruri amoniacale şi se intensifică proporţional reabsorbţia de HCO_3^-, urina fiind foarte acidă. Aceste mecanisme compensatorii sînt insuficiente cînd producţia de H^+ depăşeşte capacitatea renală maximă de a elimina H^+ (normal 200—250 mEq/zi), situaţie în care parte din excesul de H^+ va fi tamponat în celule, în special în oase şi ţesutul conjunctiv şi parte va fi eliminat prin fecale.

Alcalozele

Alcalozele sînt caracterizate prin diminuarea concentraţiei H^+ din lichidele extracelulare sub 36 de nanovalenţi la litru (corespunzător unui pH peste 7,45) şi, în funcţie de mecanismele lor patogenetice, se împart de asemenea în două tipuri (7):

A. **Alcalozele prin diminuarea primară de acizi** sînt consecinţa eliminărilor excesive de CO_2 sau a pierderilor de H^+.

a) *Alcalozele prin hipocapnie* (alcalozele respiratorii) se instalează ca urmare a hiperventilaţiei, care eliminînd cantităţi de CO_2 superioare celor generate prin procesele metabolice, provoacă scăderea P_{ACO_2} şi a P_{CO_2} sanguin şi disocierea intensă a H_2CO_3, neînsoţită de modificări concomitente ale concentraţiei HCO_3^-. Cauzele hiperventilaţiei la gravide pot fi reprezentate de: afecţiuni pulmonare acute (pneumonii, embolii pulmonare etc.), insuficienţă cardiacă congestivă, stimularea centrilor respiratori prin leziuni de vecinătate (encefalite, meningite, traumatisme cranio-cerebrale etc.), prin substanţe toxice endogene (coma diabetică, hepatică, uremică), prin endotoxine (infecţii cu germeni gram negativi, peritonite) sau prin influenţe corticale (emoţii, frică, anxietate).

Compensarea alcalozelor respiratorii se realizează prin mecanisme extrem de complexe. În primul rînd se va produce un influx eritrocitar de HCO_3^- şi K^+ şi un eflux de Cl^- şi CO_2, concomitent cu generarea compensatorie de acid lactic şi alţi acizi organici. Compensarea efectivă este realizată doar prin intervenţia rinichiului, la nivelul căruia scăderea P_{CO_2} diminuează activitatea anhidrazei carbonice din celulele tubulare, ceea ce are ca rezultat creşterea eliminărilor urinare de HCO_3^-, Na^+ şi K^+ şi scăderea celor de H^+ şi Cl^-.

b) *Alcalozele prin pierderi de H^+* sînt consecinţa mai ales a pierderilor de suc gastric prin vărsături, aspiraţii gastrice prelungite sau spălături gastrice repetate (sucul gastric conţine pe litru 100 mEq H^+, 40 mEq Na^+ şi 5—10 m EqK^+). Deoarece secreţia de H^+ în sucul gastric este însoţită de eliberarea în sînge a unor cantităţi echimoleculare de HCO_3^-, pierderile de suc gastric echivalează cu acumularea în lichidele extracelulare a unor cantităţi de HCO_3^- corespunzătoare celor de H^+ pierdute. Acest exces de HCO_3^- nu poate fi eliminat de către rinichi, din cauza diminuării filtrării glomerulare, ca urmare a hipovolemiei, şi din cauza scăderii K^+ şi a Cl^- şi, de aceea, se instalează o alcaloză metabolică.

Alcaloza produce hipokaliemie şi hipokaliemia produce alcaloză, aceste corelaţii patologice fiind consecinţa schimburilor celulare H^+—K^+. Astfel, în alcaloze ionii de K^+ intră din mediul extracelular în celule în schimbul H^+, ceea ce are ca urmare restabilirea pH şi scăderea potasemiei, iar în depleţiile de K^+ se eliberează din celule K^+ în lichidele extracelulare, prin schimburi cu H^+, ceea ce are ca urmare creşterea potasemiei şi a pH extracelular. Aceste corelaţii au influenţe importante asupra celulelor tubulare renale. Cantitatea de H^+ eliminată, prin schimb cu Na^+, este crescută („aciduria paradoxală"), în cazurile de alcaloză cu depleţie de volum şi de K^+, ceea ce are ca urmare o reabsorbţie crescută de HCO_3^- Consecutiv creşterii concentraţiei serice a HCO_3^-, în filtratul glomerular se va găsi o cantitate mai mare de HCO_3^- şi mai puţin Cl^-, iar ionul HCO_3^-, fiind mai uşor resorbabil din tubi, comparativ cu Cl^-, creează prin prezenţa sa, în urina din tubul distal, o electronegativitate care favorizează excreţia de H^+ şi K^+. De obicei, în aceste condiţii există şi o depleţie de Na^+ şi de volum, ceea ce are ca rezultat stimularea reabsorbţiei tubulare a Na^+, concomitent cu creşterea excreţiei de H^+, crescînd reabsorbţia de HCO_3^- şi pH-ul. Intervine desigur şi aldosteronul, descărcat în exces din cauza diminuării volumului lichidelor extracelulare, hormonul stimulînd reabsorbţia Na^+ şi excreţia de H^+ şi K^+. Pe măsură ce K^+ iese din celule şi încearcă să menţină potasemia, în locul său intră H^+, şi Na^+, explicînd depleţia lor extracelulară. Diminuarea pH celular, ca urmare a acestor schimburi K^+—H^+, a fost invocată pentru explicarea P_{CO_2} aproape întotdeauna normal în alcalozele metabolice, deşi nu se poate exclude nici participarea chemoreceptorilor carotidieni. Creşterea concentraţiei HCO_3^-, acţionînd asupra centrilor respiratori, trebuie să-i inhibeze, iar hipoventilaţia cu retenţie consecutivă de CO_2 trebuie să normalizeze raportul $HNaCO_3/H_2CO_3$, dar acest proces este contracarat de faptul că hipercapnia se însoţeşte de hipoxemie şi cînd P_{CO_2} scade sub 50 mm Hg chemoreceptorii carotidieni stimulează activitatea centrilor respiratori.

B. **Alcalozele prin exces primar de baze** sînt obişnuit consecinţa administrărilor de cantităţi exagerate de alcaline sub formă de bicarbonat de sodiu sau ca săruri ale unor acizi slabi (lactat, citrat, glutamat) sau a perfuziilor de mari cantităţi de THAM (trihidroximetilaminometan).

Compensarea alcalozelor metabolice se realizează mai puţin prin hipoventilaţie, limitată aşa cum s-a menţionat înainte de hipoxemia concomitentă, ci mai ales prin intervenţia mecanismelor renale, care pot realiza eliminarea zilnică a 200—250 mEq HCO_3^-, recuperînd, prin schimb cu Na^+ şi K^+, mari cantităţi de H^+. Ca urmare a mecanismelor menţionate anterior, în alcalozele metabolice la început se va elimina o urină neutră sau chiar uşor alcalină, dar cu un conţinut ridicat de K^+, iar ulterior, din cauza depleţiei de K^+, vor creşte eliminările urinare de H^+ („aciduria paradoxală") şi alcaloza se va agrava.

Metabolismul glucidic

Metabolismul glucidic suferă importante modificări cantitative în timpul sarcinii, în primul rînd pentru a asigura aportul permanent al unei anumite cote de glucoză pentru necesităţile energetice ale fătului, la care glucoza este principalul substrat energetic, dar şi pentru asigurarea surplusului energetic necesar anumitor organe materne suprasolicitate şi pentru realizarea depozitelor de substanţe de rezervă (glicogen în musculatură şi trigliceride în ţesutul adipos). Necesitatea asigurării unui metabolism glucidic, a cărui intensitate creşte pe măsura dezvoltării sarcinii, impune o restructurare dinamică a mecanismelor de reglare a homeostaziei glicemice. Ca urmare, creşte secreţia principalilor hormoni hiperglicemianţi materni (glucagon, estrogeni şi progesteron, cortizol, somatotrop hipofizar şi prolactină) şi a unui hormon hiperglicemiant de origine placentară (H.P.L.) şi, pentru menţinerea echilibrului, creşte progresiv şi secreţia de insulină, principalul hormon hipoglicemiant. Astfel, în timpul sarcinii se stabileşte un nou echilibru între mecanismele hiper- şi hipoglicemiante, însă la un alt nivel faţă de cel al femeii negravide, echilibru graţie căruia sînt asigurate necesităţile energetice fetale şi materne, deşi glicemia se menţine la valori mai scăzute decît cele obişnuite. Fiind vorba de un nou echilibru fiziologic, bineînţeles că şi criteriile de referinţă ale normalului vor fi diferite în timpul sarcinii.

Legăturile patogenice dintre sarcină şi diabet au incitat numeroase cercetări asupra modificărilor metabolismului glucidic în timpul gravidităţii, a căror investigare s-a efectuat iniţial prin diverse teste de explorare dinamică, în special prin probele de încărcare glucidică, iar mai recent prin dozări cantitative ale principalilor hormoni care participă la reglarea metabolismului glucidic. Aceste diverse cercetări, ale căror rezultate adeseori sînt dificil de interpretat din cauza condiţiilor diferite în care au fost obţinute, au contribuit la o înţelegere mai bună a modificărilor metabolismului glucidic în timpul sarcinii (4).

Probele de încărcare glucidică, care urmăresc capacitatea organismului de a utiliza un exces de glucoză administrat oral sau intravenos, au fost mult practicate la gravide, dar, din cauza lipsei de standardizare a pacientelor, a metodologiei diferite a testelor şi a metodelor de dozare a glucozei, au furnizat rezultate foarte variate. Cu toate că în general se admite că în timpul sarcinii probele de încărcare la glucoză au un aspect normal, au fost evidenţiate anumite tendinţe, mai ales în ultimul trimestru al sarcinii, caracteristice noului echilibru dinamic al homeostaziei glicemice (48).

Proba de încărcare glucidică orală este considerată de cei mai mulţi autori mai fiziologică, pentru că utilizează căile naturale de aport şi absorbţie şi stimulează descărcarea intensă de secretină şi alţi hormoni intestinali (enteroglucagon), care, la rîndul lor, activează descărcările insulinice. Conform indicaţiilor unui Comitet de experţi OMS, în interpretarea unei curbe hiperglicemice prin încărcare orală se apreciază glicemia bazală (pe nemîncate), obişnuit uşor diminuată faţă de nivelul de la negravide, vîrful hiperglicemic atins înainte de 30 min. sau mai frecvent între 30—60 min. (parametru mai puţin important) şi mai ales valoarea glicemiei la două ore. În cazul sarcinilor normale în primele două trimestre creşterile glicemice după încărcarea orală cu glucozăsînt mai mici decît la negravide(39). Uneori se obţin chiar curbe „plate" (40), în timp ce în ultimul trimestru glicemia maximă atinge un nivel mai înalt, se menţine mai mult timp ridicată, dar după două ore revine la nivelul bazal. De menţionat că determinarea repetată a încărcării orale cu glucoză la interval de o săptămînă furnizează rezultate diferite la aceeaşi gravidă, ceea ce creează dificultăţi de interpretare.

Proba de încărcare glucidică intravenos, caracterizată printr-o hiperglicemie mai importantă şi mai rapidă, scurtcircuitează stimularea hormonală intestinală şi informează doar asupra rapidităţii corectării hiperglicemiei. Obişnuit, rezultatele acestei probe se exprimă sub forma ratei funcţionale de dispariţie din circulaţie a glucozei injectate în procente/min. (K), obţinută prin formula:

$$\log_e Y = \log_e A - Kt$$

în care Y = glicemia la timpul t, iar A = concentraţia glucozei la timpul t $(t=0)$, dată de nivelul la care dreapta de regresiune întretaie axul vertical. Valorile normale ale „coeficientului de asimilaţie" (K) sînt cuprinse între 1,1—3,5, în timp ce la diabetici sînt sub 0,9. În sarcina precoce toleranţa la glucoză este crescută şi, ca urmare, glucoza injectată dispare mai rapid din circulaţie, ceea ce face ca valoarea coeficientului K să fie mai mare, iar în sarcina avansată, toleranţa la glucoză fiind scăzută, excesul de glucoză injectat va fi metabolizat mai lent şi de aceea coeficientul K va avea o valoare mai scăzută (40).

Perfuziile prelungite de glucoză 20%, administrate într-un ritm de 4 g glucoză/min. în primele 10 min. de perfuzie, şi apoi cîte 2 g/min., timp de 90 min., permit realizarea unei glicemii relativ stabile, cel puţin în ultima oră de perfuzie. În sarcinile mici (16 săptămîni), prin această metodă glicemia creşte doar uşor peste nivelul bazal, dar, pe măsură ce sarcina avansează, creşte şi nivelul glicemiei, iar la sfîrşitul sarcinii se ajunge la valori asemănătoare cu cele de la negravide (40, 43).

Dificultăţile efectuării şi interpretării probelor de încărcare glucidică şi îndeosebi progresele recente realizate în dozarea hormonilor au îndreptat atenţia cercetătorilor spre studiul variaţiilor secreţiei diverşilor hormoni care deţin roluri importante în reglarea metabolismului glucidic. Deşi rezultatele sînt deseori discordante, din cauza metodologiei utilizate, totuşi se poate face o prezentare coerentă a principalelor modificări prezente la gravide.

Insulina, principalul hormon hipoglicemiant şi anabolizant, prezintă importante modificări cantitative în timpul sarcinii. Insulinemia bazală nu pare să se modifice la gravide (42), deşi au fost raportate, atît valori crescute, cît şi scăzute. În schimb, descărcările insulinice la stimulul hiperglicemic, nemodificate în primul trimestru al sarcinii, ajung în ultima lună la valori duble sau chiar triple faţă de cele de la negravide (Fig. 50). Dubla încărcare intravenos cu glucoză evidenţiază aceeaşi descărcare crescută de insulină, modificare neconfirmată de alţi autori, poate din cauza diferenţelor de metodologie. Probele de stimulare a descărcărilor de insulină (proba cu tolbutamid şi proba cu arginină) confirmă creşterile mai intense ale insulinemiei, în special în ultimul trimestru al sarcinii, iar examenele morfopatologice demonstrează că substratul morfologic al descărcărilor crescute de insulină este reprezentat de hipertrofia şi hiperplazia insulelor Langerhans din pancreasul matern.

Pe măsură ce aparatul insulinosecretor descarcă în circulaţie cantităţi mai mari de insulină, se instalează o creştere progresivă a rezistenţei la

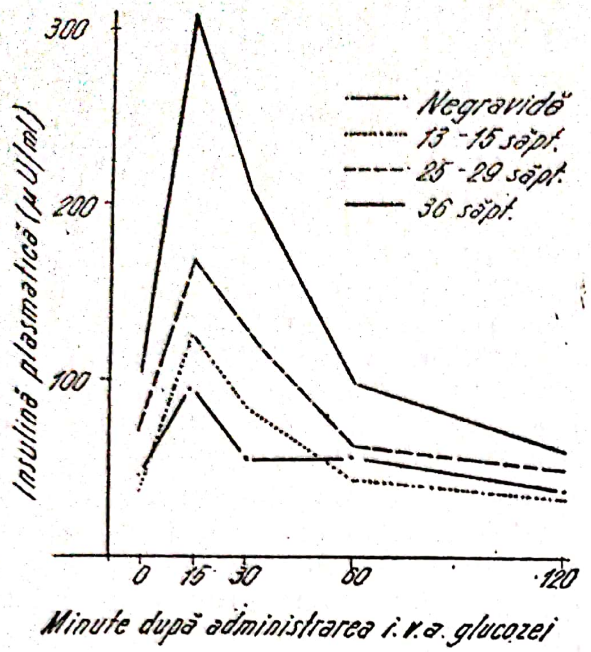


Fig. 50 — Riposta insulinică la încărcarea intravenos cu glucoză în diverse etape ale sarcinii normale (reprodusă după W.N. Spellacy și F.C. Goetz).

acțiunea hipoglicemiantă a insulinei. Această rezistență este demonstrată și prin administrarea de insulină exogenă, care în doză de 0,1 U./kg determină la negravide diminuarea glicemiei cu aproximativ 50 mg/ml, în timp ce în ultima lună a sarcinii scade glicemia doar cu 20 mg/100 ml (40).

Mecanismele creșterii rezistenței la insulină în sarcina tardivă sînt încă nelămurite. Unii autori au susținut că insulina descărcată în cantități crescute din pancreas, la fel ca și alți hormoni, este fixată într-o proporție mai mare de proteinele plasmatice, ceea ce are ca urmare diminuarea cotei de insulină liberă, activă. Această ipoteză, care concordă cu diminuarea *clearance*-ului renal al insulinei, mult redus în sarcină, nu a putut fi confirmată. S-a discutat mult asupra antagonismului funcțional dintre insulină și hormonii cu acțiuni antiinsulinice secretați în exces în timpul sarcinii (somatotropul hipofizar, lactogenicul placentar, gonadotropii corionici, estriolul, progesteronul, cortizolul etc.). Acțiunile antiinsulinice ale acestor hormoni hiperglicemianți sînt diferite, H.P.L. și somatotropul hipofizar diminuînd oxidările tisulare de glucoză, ca urmare a creșterii concentrației serice a acizilor grași liberi mobilizați din țesutul adipos prin intensificarea lipolizei, iar cortizolul și H.P.L., intensificînd catabolismul hepatic al insulinei. Dintre hormonii hiperglicemianți de o atenție deosebită s-a bucurat în special progesteronul, care, injectat în doză zilnică de 300—400 mg, exercită efect antiinsulinic, atît la negravide, cît și la bărbați. În sfîrșit, s-a susținut, fără a se aduce însă dovezi concludente, că insulina ar fi distrusă intens la nivel placentar. Cercetările menționate s-au referit însă numai la efectele insulinei asupra glicemiei, care sînt incontestabil modificate, dar au omis faptul că alte acțiuni ale insulinei, ca de exemplu inhibarea lipolizei sau a gluconeogenezei, nu sînt alterate la gravide. Acest fapt demonstrează că defectul metabolic din timpul sarcinii afectează doar reglarea glicemiei, probabil prin modificări ale ritmului oxidărilor celulare de glucoză.

Hiperinsulinismul sarcinii este util organismului matern, deoarece, prin efectul său hipoglicemiant insulina stimulează apetitul și ingestia alimentară, iar prin efectele sale anabolice tisulare hormonul activează sintezele proteice și depunerile de rezerve glicogenice și lipidice.

Glucagonul, hormon secretat de celulele α ale insulelor Langerhans, este hiperglicemiant și antiinsulinic prin acțiunile sale fiziologice de stimulare a glicogenolizei și a gluconeogenezei hepatice, de activare a lipolizei hepatice și adipoase și de intensificare a catabolismului azotat. Urmarea acestor complexe acțiuni ale glucagonului este creșterea rapidă a glicemiei, atît prin mobilizarea glicogenului din ficat, cît și prin stimularea sintezei de glucoză din materiale neglucidice (acizi grași și aminoacizi glucoformatori). Glucagonul se descarcă atît în inaniție, cînd prin efectele sale menționate contribuie la menținerea nivelului glicemic, cît și ca urmare a încărcării cu glucoză, în această situație prin efect direct asupra aparatului insulinosecretor glucagonul stimulînd secreția de insulină. Enteroglucagonul, hormon secretat de celulele argentafine intestinale, avînd structură chimică asemănătoare cu aceea a glucagonului pancreatic, este dozat prin metodele radioimunologice, împreună cu acesta. Rolul său fiziologic este însă de a se fixa pe receptorii glucagonici ai hepatocitelor și de a bloca astfel acțiunea catabolică hepatică a glucagonului pancreatic.

În sarcină secreția de glucagon a fost încă puțin studiată. Unii autori au găsit glucagonemia normală în ultimele zece săptămîni de sarcină și scăderi constante în săptămînile a cincea — a opta *post partum* (14), alții au constatat că efectul hiperglicemiant al glucagonului este mai intens la gravide, în comparație cu negravidele și, în sfîrșit, alții au obținut răspunsuri normale la administrarea de glucagon în prima și ultima parte a sarcinii și un răspuns diminuat în luna a șasea.

Hormonul lactogenic placentar (H.P.L.), secretat de către trofoblastul placentar în cantități crescute, mai ales în cea de a doua jumătate a sarcinii, exercită importante acțiuni metabolice în organismul matern, grație cărora contribuie la asigurarea necesităților nutriționale ale fătului. Astfel, H.P.L. determină hiperglicemie prin diminuarea consumului tisular de glucoză, crește concentrația serică a acizilor grași liberi, a glicerolului și a corpilor cetonici, prin intensificarea lipolizei, și mărește aminoacidemia, prin stimularea proteolizei musculare. Prin aceste efecte complexe, H.P.L. este cel mai puternic antagonist insulinic, dar, în același timp, hormonul placentar potențează efectul glucozei de a stimula secreția insulinică. După unii autori, H.P.L., descărcat într-un ritm constant de către placentă, ar avea rolul de a mări ponderea utilizării lipidelor de către organismul matern, asigurînd astfel fătului un aport constant de glucoză. Alți autori admit însă că descărcările placentare de H.P.L. ar fi variabile, în funcție de necesitățile reglării glicemice, hormonul fiind descărcat în condiții de hipoglicemie, pe care o corectează prin efectele sale metabolice.

Estrogenii și progesteronul, secretați în cantități crescute în timpul sarcinii, exercită importante influențe asupra metabolismului glucidic, descrise în subcapitolele „Estrogenii“ și „Progestagenii“.

Acești doi hormoni acționează în permanență în corelații complexe, astfel că nu se poate vorbi de un antagonism, dar nici de un sinergism. Se pare totuși că estrogenii stimulează descărcările insulinice, dar, în același timp, determină și insulinorezistență tisulară. S-a sugerat că acest din urmă efect ar putea fi consecința producerii în exces de acid xanturenic — rezultat al tulburării metabolismului triptofanului din cauza deficienței de vitamină B_6 — metabolit care se leagă de molecula insulinei, diminuîndu-i activitatea (64). Estrogenii pot exercita efecte antiinsulinice și prin creșterea lipidemiei, a lipoproteinemiei și a trigliceridemiei, efecte inversate de progesteron.

Corticosteroizii suprarenalieni, în special cortizolul, a cărui secreție este stimulată mai ales în cea de a doua jumătate a sarcinii, sînt puternic hiperglicemianți și antiinsulinici. Deși numeroși autori admit că hipercortizolismul sarcinii ar fi cauza insulinorezistenței menționate anterior, ipoteza nu poate fi susținută, deoarece în timpul sarcinii crește, concomitent cu secreția de cortizol, sinteza proteinei transportoare — transcortina — şi, ca urmare, deşi cortizolemia totală este crescută, concentraţia cortizolului liber, activ, nu se modifică semnificativ.

Prolactina nu se ştie încă ce roluri metabolice îndeplineşte în timpul sarcinii, dar se presupune că ar acţiona similar cu ceilalţi hormoni lactogenici (GH şi HPL).

Concluzia este că în timpul sarcinii consumul glucozat în creştere impune o intensificare progresivă a metabolismului glucidic, care se realizează prin activarea, atît a mecanismelor hipercît şi a celor hipoglicemiante, cu stabilirea unui nou echilibru dinamic.

Fiziopatologia metabolismului glucidic la gravide

Aşa cum a reieşit din datele prezentate anterior, adaptările endocrino-metabolice care au loc în timpul sarcinii necesită o intensă solicitare a aparatului insulinosecretor. Această adaptare funcţională are loc fără incidente *intra* sau *post partum* la toate gravidele cu un aparat insulinosecretor normal. La gravidele care aveau însă o insuficienţă insulinică manifestă sau latentă anterioară sarcinii, celulele β-insulare nu pot face efortul funcţional necesar şi ca urmare se instalează, sau se agravează un diabet a cărui gravitate depinde de gradul insuficienţei insulinice. Problema corelaţiilor dintre diabet şi sarcină a preocupat pe mulţi cercetători, deoarece sarcina agravează diabetul, şi invers.

O problemă mult discutată şi care nu a primit încă un răspuns ferm este dacă sarcina poate provoca un diabet, care altfel nu ar fi apărut. Unii autori susţin că sarcina, prin stimularea excesivă a aparatului insulinosecretor, evidenţiază sau agravează o insuficienţă insulinică preexistentă (44), în timp ce alţii arată, pe bază de statistici, că frecvenţa diabetului, asemănătoare la bărbaţi şi femei nulipare, creşte pe măsura creşterii parităţii, printre diabeticele diagnosticate între 50 şi 70 de ani incidenţa celor care au avut peste şase copii depăşind 45% (63, 27). Dacă nu se poate încă răspunde la întrebarea dacă sarcina provoacă diabet, în schimb este foarte bine dovedit că sarcina agravează un diabet preexistent. Ca urmare, în timpul sarcinii un diabet latent poate deveni manifest, un diabet chimic sau clinic poate necesita doze crescute de insulină sau pentru prima dată nu mai poate fi echilibrat fără insulină. De obicei, după naştere starea diabetică revine la stadiul dinainte de sarcină, dar uneori această remisiune este doar temporară. Alteori, sarcina se însoţeşte de semne care ar putea fi atribuite unei stări diabetice (nou-născuţi supraponderali, glucozurie), dar după naştere nu se instalează un diabet, decît după mulţi ani (27, 44). Aceste date subliniază necesitatea unor eforturi pentru depistarea cît mai precoce a diabetului la gravide, deoarece, dacă se aplică din timp un tratament adecvat, sarcina poate evolua la diabetice fără prejudicii prea mari (10).

Majoritatea autorilor admit actualmente clasificarea diabetului zaharat propusă în 1965 de o comisie de experţi O.M.S. (81) conform căreia, în funcţie de gravitatea insuficienţei insulinice, se pot descrie următoarele stadii evolutive:

— *diabetul latent*, în care probele clasice de încărcare glucidică furnizează curbe hiperglicemice de aspect normal, care devin însă anormale dacă încărcarea glucidică se face după o sensibilizare prealabilă cu cortizol; tot în acest grup intră şi persoanele la care s-a găsit o probă de încărcare glucidică anormală, cu ocazia unei agresiuni acute prealabile (infecţie, arsură, intervenţie chirurgicală etc.), în timpul unei sarcini anterioare (diabet gestaţional) sau într-o perioadă în care persoana respectivă era obeză;

— *diabetul chimic* (subclinic sau asimptomatic), în care probele de încărcare glucidică sînt anormale, dar nu există încă o simptomatologie diabetică clinică sau de laborator;

— *diabetul manifest* (clinic), în care probele de încărcare glucidică sînt anormale și pacientul prezintă simptome clinice și de laborator și complicații diabetice.

S-a mai descris o perioadă — *prediabetul* care se întinde de la concepție pînă ce se stabilește diagnosticul de diabet, indiferent de stadiu. Această perioadă nu poate fi diagnosticată decît retroactiv și, ca urmare, nu are nici o valoare prognostică. De o importanță majoră pentru depistarea cît mai precoce a stărilor diabetice, mai ales pentru domeniul obstetrical, este noțiunea de *diabet potențial*, care cuprinde persoanele cu probe de încărcare glucidică normale, dar cu risc curent de a deveni diabetice. Criteriile de încadrare în acest grup sînt însă relative și nu permit afirmarea cu certitudine că persoanele respective vor face ulterior diabet, dar aplicate la gravide indică acele persoane care trebuie supuse unor investigații minuțioase repetate. Criteriile diabetului potențial sînt următoarele:

— femei provenind din gemeni univitelini, celălalt geamăn fiind diabetic; obișnuit această situație este considerată cu cel mai mare risc, deși studiile efectuate au arătat că peste jumătate din cei aparținînd acestui grup s-au dovedit normali biochimic;

— femei cu ambii părinți diabetici;

— femei cu un părinte diabetic și celălalt nediabetic, dar avînd un părinte, un frate, o soră sau alt copil, sau un frate, sau o soră cu un copil diabetic;

— femei care au născut anterior copii supraponderali (peste 4,5 kg la naștere) sau feți morți, la care s-a găsit o hiperplazie a insulelor Langerhans, în absența incompatibilității la factorul Rh. Greutatea copiilor la naștere depinde însă de o serie de factori și, ca urmare, nou-născuții supraponderali pot proveni din mame bine nutrite, multipare etc., care, deși sînt considerate cu risc diabetic crescut, nu vor face obligatoriu diabet.

Dacă aceste paciente reprezintă majoritatea gravidelor cu diabet potențial, lista trebuie completată și cu alte situații patologice mai rare, printre care avorturile repetate, obezitatea exagerată, hipertensiunea arterială etc. (55).

Frecvența sarcinii, complicată cu diabet, foarte redusă în epoca preinsulinică (0,5—2 la 100 de sarcini) (69, 36), a crescut progresiv după introducerea insulinei în terapeutică. Infertilitatea femeilor cu diabet netratat se datora, probabil, în special modificărilor atrofice ale organelor genitale și amenoreei prin tulburări funcționale adenohipofizare (69), la care se adăugau și deficiențe nutriționale complexe. Prognosticul sarcinilor la diabetice netratate era extrem de sumbru, mortalitatea maternă fiind de aproximativ 25% și cea fetală de 50%. Aceste date, de valoare istorică astăzi, demonstrează evident că sarcina agravează diabetul și diabetul reprezintă un mare risc pentru gravide.

Efectele sarcinii asupra diabetului sînt obișnuit agravante, deoarece sarcina necesită un exces de insulină de 200—300%, pe care un aparat insulinosecretor alterat nu îl poate furniza și ca atare insuficiența insulinică se agravează. Dar modificările toleranței la glucoză în timpul sarcinii nu sînt nici constante, nici previzibile și nici măcar în aceeași direcție (78). De cele mai multe ori toleranța la glucoză scade, mai ales în stadiile avansate ale sarcinii, ca urmare a descărcării în exces de hormoni antiinsulinici, în special G.H. și H.P.L. Ca urmare a dezechilibrului dintre necesitatea de insulină și capacitatea secretorie a aparatului insulinosecretor se poate instala o stare diabetică de gravitate variabilă, în cazurile grave putîndu-se ajunge la acidocetoză și chiar la coma diabetică, complicații a căror frecvență variază în cazurile netratate între 10—60% și se însoțește de o mortalitate fetală de 30—50%. Infecțiile puerperale, vomele și diareele, inaniția, pot precipita instalarea decompensării diabetului la gravide. S-a observat mai rar o creștere a toleranței pentru glucoză, mai ales în ultima parte a sarcinii, atribuită intrării în funcțiune a pancreasului endocrin fetal, deși nu s-au adus încă argumente satisfăcătoare pentru această ipoteză. Unii autori consideră această modificare ca un indiciu prognostic sever și preconizează— dacă fătul este suficient de matur — să se treacă la terminarea sarcinii (55).

Efectele diabetului asupra sarcinii depind invers proporțional de gradul de control al diabetului, dar, chiar în condițiile instituirii unui tratament adecvat antidiabetic, nu se pot exclude efectele nocive. Studii mai vechi (2, 57) au atras atenția asupra frecvenței crescute a avorturilor spontane și a nașterilor premature la diabetice, chiar la cele cu diabet latent, ajungîndu-se la pierderea sarcinii în 20—25% din cazuri (61, 62). Tratamentul mai corect al diabetului în timpul sarcinii a scăzut mult aceste valori, dar pierderile sarcinii la diabetice se produc încă într-un procent mai mare decît la nediabetice. De asemenea, moartea fătului în uter, înainte de debutul travaliului, este mai frecvent întîlnită la diabetice, fără a se fi lămurit cauza, deoarece studiile asupra fluxului sanguin miometrial nu au evidențiat reduceri, după cum nu pare a fi redus nici fluxul sanguin intervilos și deci nu se poate vorbi de o „insuficiență plachetară“. Diminuarea estriolului urinar precedă de obicei doar cu cîteva ore moartea intrauterină a fătului și, deci, nu pare a fi cauza acestui accident. Multe studii au subliniat frecvența de cîteva ori mai mare a gestozelor tardive la gravidele diabetice — cifrele variază după autori între 13—47,7% (61, 60) — considerînd că această complicație a sarcinii ar explica bună parte dintre morțile fetale intrauterin. Moartea perinatală a fătului s-a produs cu o frecvență de 17,5% la femeile diabetice care au făcut preeclampsie, comparativ cu o frecvență de doar 8—7% la cele care nu au făcut preeclampsie (36). Hidramniosul în grade diferite este prezent cu o frecvență de 20—50% la gravidele diabetice, aparent proporțională cu un control inadecvat al diabetului. Infecțiile de toate tipurile sînt mai frecvente și au o gravitate crescută la gravidele diabetice; frecvente sînt în special vulvo-vaginitele cu *Candida albicans*, prezente asimptomatic la 50% dintre gravidele diabetice și sub formă manifestă la 20% (1). S-a semnalat de asemenea frecvența crescută a anomaliilor fetale la diabetice cu o frecvență de 4,7—13,1%, comparativ cu 0,94% la mamele nediabetice. Feții care se nasc aparent normali sînt frecvent supraponderali, prin creșterea exagerată a țesutului adipos, inbibiție hidrică și splenomegalie, au un facies cushingoid, erupții peteșiale, icter „fiziologic“ mai intens și mai prelungit (fetopatia diabetică). Acești copii dau un mare procent de morți, atît la naștere (disproporție feto-pelviană, suferință fetală, fracturi, paralizii, hemoragii meningo-cerebrale etc.), cît și după naștere (accidente cardio-respiratorii, hemoragice, metabolice etc.).

Problema importantă care se pune obstetricianului la gravidele diabetice este cînd și cum se termină sarcina. Deoarece moartea intrauterină a fătului se produce mai ales în ultimele patru săptămîni de sarcină și declanșarea nașterii între săptămînile a 35-a — a 36-a riscă să mărească mortalitatea fetală prin prematuritate sau detresă respiratorie, timpul de terminare a sarcinii va fi ales pe baza situației concrete a fiecărui caz, ţinînd seama de gradul de control al diabetului, vîrsta gravidei şi antecedentele sale obstetricale, prezenţa sau absenţa unor complicaţii [preeclampsie (34, 59), hidramnios etc.], dimensiunile fetale (55). În cazuri favorabile se recomandă continuarea evoluţiei sarcinii pînă la 38 de săptămîni, cînd se va declanşa travaliul şi se va aştepta ca naşterea să aibă loc pe cale vaginală. Doar în cazurile în care este evident că naşterea pe căi naturale nu poate avea loc, se va efectua o cezariană, de recomandat sub anestezie generală (10).

Metabolismul lipidic

Metabolismul lipidic prezintă importante modificări în timpul sarcinii, consecutiv transferului transplacentar continuu de acizi graşi, dar mai ales ca urmare a depunerii unor mari cantităţi de grăsimi de rezervă în ţesutul adipos al gravidei şi al intensificării consumului matern de acizi graşi ca material energetic, în special pentru activitatea musculară, modificare prezentă îndeosebi în ultima parte a sarcinii. Se ştie încă prea puţin despre modificările metabolismului lipidic induse de graviditate, dar cîteva constatări demonstrează evident instalarea unor profunde schimbări. De exemplu, în timpul sarcinii creşte progresiv concentraţia plasmatică a acizilor graşi liberi, modificare ce în afara gravidităţii însoţeşte intensificările lipolizei, în timp ce la gravide evoluează cu o depunere mărită de lipide în ţesutul adipos. Această inversare probabil că se datorează intensificării sintezei hepatice de acizi graşi din glucoză, ficatul furnizînd un exces de AGL ţesutului adipos pentru constituirea rezervelor lipidice. De asemenea, s-a mai arătat că injectarea intravenos de glucoză (25 g) sau de insulină (0,1 U/kilocorp), care la negravide produce o scădere a trigliceridemiei cu aproximativ 30mg/100 ml şi a colesterolemiei cu 18 mg/100 ml, la gravide determină o scădere mai intensă a trigliceridelor plasmatice (48mg/100 ml) şi o creştere a colesterolemiei cu aproximativ 27 mg/100 ml (19). Deşi nu s-au adus dovezi în acest sens, se presupune că această inversare ar fi datorită creşterii sintezei hepatice de colesterol. Modificările celorlalte fracţiuni lipidice au fost mai puţin studiate în timpul sarcinii.

Singura constatare bine stabilită este că gravidele depun rezerve lipidice, dar, cu metodologia curentă actuală, este greu de precizat amploarea acestor depuneri, atît în sarcina normală, cît mai ales în cea patologică. Prin corelarea creşterilor ponderale cu cele ale apei totale, s-a ajuns la concluzia că în timpul sarcinii normale creşterea în greutate a gravidei este în medie de 12,5 kg, din care depozitele adipoase materne şi fetale reprezintă aproximativ 3,8 kg, restul fiind constituit de apa extracelulară şi masa celulară supraadăugată (39). Cantitatea de lipide depusă ca rezervă în organismul matern reprezintă o adevărată „bancă energetică“; prin mobilizarea şi oxidarea lipidelor depuse se eliberează peste 30 000 kcal, care acoperă aproape jumătate din necesităţile energetice totale specifice sarcinii (41).

Depunerile de lipide se fac împreună cu cantităţi corespunzătoare de apă. Cercetări efectuate pe voluntari, care s-au îngrăşat printr-un aport alimentar excesiv, au arătat că din cîştigul ponderal aproximativ 60% era datorat lipidelor, restul fiind reprezentat în special de retenţia hidrică. La gravidele normale excesul ponderal se realizează respectînd o anumită proporţionalitate între depunerile lipidice şi retenţia hidrică, dar la gravidele cu edeme aceste raporturi sînt diferite, după cum rezultă din Fig. 49 (p. 567), reprodusă după Hytten şi Leitch.

Constituirea depozitelor lipidice ale gravidei se face în primele 30 de săptămîni de sarcină, după care depunerea rezervelor adipoase încetează complet sau continuă într-un ritm foarte lent. Acest fapt a fost demonstrat direct, prin măsurarea densității corpului prin cîntărire în apă concomitent cu determinarea apei totale cu deuteriu oxid (54), și indirect, prin măsurarea repetată a grosimii pliului cutanat, metodă care, deși este influențată și de alți factori (conținutul hidric al pielii, irigația cutanată etc.), permite aprecierea depunerilor de lipide subcutanate (70).

Cercetări complexe au încercat să stabilească repartiția lipidelor tezaurizate în timpul gravidității. Astfel, fătul utilizează acizii grași, pe care îi primește continuu transplacentar, în cea mai mare măsură pentru realizarea rezervelor lipidice, iar pentru necesitățile energetice oxidează glucoza. Dacă pînă la o greutate de aproximativ 500 g proporția de lipide din organismul fetal rămîne aproape constantă, fiind cuprinsă între 0,5—1% din greutate și reprezentînd probabil grăsimea structurală, peste această greutate o proporție crescîndă a greutății fetale este reprezentată de lipidele depuse ca rezervă. Depozitele adipoase fetale cresc mai ales spre termen, dar cu variații individuale foarte mari (77); astfel, un studiu arată că la patru nou-născuți cu o greutate între 3 048—3 105 g lipidele au reprezentat între 341—479 g, iar la trei nou-născuți între 2 616—2 683 g, grăsimea a reprezentat 177—358 g. Din aceste date reiese că, raportată la greutate, grăsimea poate fi considerată drept cea mai variabilă componentă a organismului fetal. Anexele fetale conțin cantități minime de lipide: placenta aproximativ 0,5%, într-o proporție remarcabil de constantă, iar lichidul amniotic, doar 0,05%. Cantitățile cele mai mari de lipide se depun în organismul matern, în special în țesutul subcutanat, și cu un anumit *pattern* caracteristic sarcinii. Cercetări efectuate prin măsurarea pliului subcutanat au arătat că depunerile cele mai mari se fac abdominal, grosimea pliului cutanat abdominal crescînd cu aproximativ 40%, iar pe spate și partea superioară a coapselor, crescînd cu 20—30% (70). Concomitent, uterul conține doar aproximativ 0,4% lipide, glandele mamare cantități care nu se modifică semnificativ în timpul sarcinii, în schimb în sînge există cantități crescute de lipide, mai ales după mijlocul sarcinii, cînd lipemia crește progresiv.

În tabelul XIX sînt prezentate componentele depozitelor lipidice în timpul sarcinii.

TABELUL XIX

REPARTIȚIA EXCESULUI LIPIDIC ACUMULAT ÎN TIMPUL SARCINII (REPRODUS DUPĂ HYTTEN ȘI LEITCH)

Sediul depunerii lipidice	Săptămîni de sarcină			
	10	20	30	40
Făt	neglijabil	2	80	440
Placentă	neglijabil	1	3	4
Uter	0,5	1,3	2,4	3,9
Sîni	1,4	5,4	10,8	12,2
Plasmă	0,4	3,9	17,4	19,6
Depozite materne	326	2 050	3 480	3 345
Total	328	2 064	3 594	3 825

S-a susţinut că amploarea depozitelor lipidice creşte cu numărul sarcinilor, o statistică mai veche (46) demonstrînd că femeile măritate, care au născut copii, au o greutate medie mai mare decît femeile nemăritate de aceeaşi vîrstă. Mai recent s-a arătat însă că această afirmaţie nu poate fi susţinută, deoarece cele aproximativ 3—4 kg, cu care rămîne în plus femeia după lăuzia precoce, reprezentate în special de depuneri lipidice, sînt obişnuit consumate pînă la o nouă sarcină şi doar la un număr foarte redus de femei se poate observa o creştere progresivă în greutate, legată de sarcini succesive. Dealtfel, o altă statistică arată că pe un lot de femei, care între 20 şi 35 de ani au prezentat un cîştig în greutate de 3,6 kg, diferenţele ponderale între cele care au avut un singur copil şi cele care au născut peste patru copii au fost doar de 1 kg (6).

Mecanismele stimulării depunerilor lipidice sînt încă neelucidate. Obişnuit se admite că descărcările crescute de progesteron sînt cauza depunerilor lipidice materne, deoarece s-a demonstrat că injectarea acestui hormon la şobolani măreşte cantităţile de lipide de rezervă (30); dealtfel şi femeile care iau contraceptive orale se îngraşă adesea. Acest efect al progesteronului ar fi antagonizat de estriol, care s-a dovedit a fi un puternic lipolitic la şobolan. Creşterea puternică a secreţiei de estriol în ultimele zece săptămîni ale sarcinii, cînd secreţia de progesteron creşte mai lent, ar putea fi cauza sistării depunerilor lipidice, menţionată anterior. În acest sens s-au făcut interesante speculaţii teoretice, pornind de la constatarea că atunci cînd mama încetează să mai depună lipide, fătul de-abia începe să-şi constituie rezervele adipoase. Deoarece fătul controlează secreţia de estriol, s-a sugerat că în momentul cînd necesităţile sale nutriţionale cresc rapid ar creşte şi secreţia de estriol, care opreşte, la rîndul ei, depunerile lipidice materne. Din păcate lipsa unor studii în care să se determine comparativ raportul dintre aceşti doi hormoni antagonişti, în sîngele matern şi în cel fetal, nu a permis verificarea acestei interesante ipoteze.

Modificările endocrine caracteristice sarcinii permit presupunerea că dereglările metabolismului lipidic menţionate anterior au o patogenie mult mai complexă. De pildă insulina, care este un hormon antilipolitic şi care se secretă la gravide în cantităţi duble sau chiar triple faţă de negravide, nu poate fi separată de stocarea lipidelor în organismul matern. De asemenea, H.P.L. — hormon antiinsulinic şi diabetogen — secretat în exces în cea de a doua jumătate a sarcinii, stimulează intens lipoliza, mobilizînd acizii graşi liberi şi glicerolul şi astfel deviind metabolismul matern spre utilizarea predominant a lipidelor. În acelaşi sens acţionează şi glucagonul, care, prin acţiunea sa de stimulare a lipolizei, contribuie la creşterea nivelului plasmatic al acizilor graşi liberi, trigliceridelor, corpilor cetonici şi lipoproteinelor.

Corelaţiile dinamice complexe, care se stabilesc în timpul sarcinii între hormonii cu efecte antagoniste asupra metabolismului lipidic, au ca rezultat instalarea unui nou echilibru hormonal, variabil în diversele perioade ale gestaţiei. Astfel, în primul trimestru noul echilibru hormonal nu influenţează substanţial metabolismul lipidic, în cel de al doilea trimestru, sub influenţa excesului de insulină, predomină anabolismul şi organismul matern îşi realizează importante rezerve lipidice, iar în ultimul trimestru, efectele insulinei fiind contracarate de cele ale hormonilor catabolizanţi lipidici, în special de H.P.L., sistează depunerile de rezerve adipoase şi acizii graşi liberi în exces sînt utilizaţi de către organismul matern pentru necesităţi energetice, astfel o cotă mai mare de glucoză putînd fi livrată circulaţiei fetale.

Fiziopatologia metabolismului lipidic la gravide

Cu toate că metabolismul lipidic deţine o importanţă cu totul deosebită în timpul sarcinii, doar un număr redus de studii au investigat dereglările sale în diversele complicaţii gestaţionale şi influenţele acestor dereglări asupra evoluţiei sarcinii şi a travaliului.

Hiperlipidemia şi hipercolesterolemia sînt modificări fiziologice care reflectă mobilizarea crescută a lipidelor de rezervă şi, mai ales, intensificarea sintezei de lipide pentru satisfacerea necesităţilor energetice ale sarcinii, travaliului şi alăptării. Creşterea lipidelor serice nu are consecinţe nocive pentru gravidă şi se corectează progresiv după naştere.

Acidocetoza, care se instalează în condiţii de inaniţie şi mai ales la gravidele cu diabet necunoscut sau netratat, este consecinţa mobilizării în exces a acizilor graşi pentru necesităţi energetice. Importanţa sa patogenetică este detaliată în subcapitolul „Fiziopatologia metabolismului glucidic".

Obezitatea de diverse cauze, preexistentă sarcinii sau mai frecvent apărută în timpul sarcinii ca urmare a unui aport alimentar excesiv, reprezintă un handicap pentru gravidă din mai multe motive. În primul rînd feţii mamelor supraponderale depăşesc greutatea medie, creînd o distensie uterină neobişnuită şi dificultăţi la naştere. Gravidele supraponderale au mai frecvent boală hipertensivă cronică şi dereglări ale metabolismului glucidic mai intense decît gravidele normoponderale. În sfîrşit, cu ocazia travaliului, gravidele supraponderale au un risc crescut din cauza tulburărilor de dinamică uterină, iar mortalitatea perinatală este mult mai mare. De aceea se recomandă o supraveghere cît mai strictă a alimentaţiei gravidelor, pentru a nu se ajunge la obezitate.

Metabolismul protidic

Metabolismul protidic prezintă multiple şi complexe modificări în timpul sarcinii, care au ca rezultat retenţia de azot şi intensificarea masivă a anabolismului (49). Aceste modificări sînt consecinţa, pe de o parte, a transferului continuu de aminoacizi din circulaţia maternă în cea fetală — proces care se intensifică în ultimul trimestru al sarcinii — şi, pe de altă parte, a hipertrofiei şi hiperplaziei organelor reproducătoare materne.

Cercetări mai vechi, bazate pe bilanţuri azotate, au dus la concluzia că organismul gravidei face retenţii azotate importante, ca urmare a acumulării de proteine la nivelul produsului de concepţie (făt, placentă, lichid amniotic) şi al organelor genitale (uter, sîni), dar şi pentru realizarea de depozite proteice în organele nereproducătoare, care vor servi pentru compensarea pierderilor proteice care au loc obligatoriu cu ocazia naşterii, a perioadei *post partum* şi a lactaţiei. Astfel, Hoffström (1910), pe baza efectuării unor bilanţuri azotate din săptămîna a 17-a de sarcină, a găsit că organismul gravidei face o retenţie de 109,8 g, din care o parte se depune ca rezervă în diversele ţesuturi materne. Cercetările ulterioare au crescut progresiv valoarea retenţiei azotate în timpul sarcinii, ajungîndu-se la valori în jurul a 500 g (37), din care aproximativ 250 g se află în organele nereproducătoare materne. Dacă se transformă această cantitate de azot în proteine, înmulţind-o cu factorul 6,25 (rezultat al premisei că în medie conţinutul proteinelor în azot este de 16%), înseamnă că organismul gravidei depune 1 600 g proteine de rezervă; dacă se admite că aceste proteine se depun în ţesuturi cu o cantitate corespunzătoare de apă şi raportul tisular apă/proteine este în medie de 4,3, se ajunge la concluzia că în timpul gravidităţii organismul matern reţine în organele nereproducătoare 1600 g proteine + 6 900 ml apă, deci va creşte în greutate cu 8 500 g numai ca urmare a depunerii proteinelor de rezervă. Aceste valori absolut inadmisibile au rezultat ca urmare a unei greşite aprecieri a aportului şi a excreţiei azotate, dar şi pentru că nu s-a ţinut seama de faptul că o parte din azotul ingerat se elimină şi sub formă de compuşi volatili, în special ca amoniac.

Cercetări mai recente, efectuate cu o metodologie mai îngrijită, au ajuns la concluzia că în ultimul trimestru al sarcinii organismul matern reţine aproximativ 1,2 g azot pe zi (80), sau mai exact 1 g /zi, dacă se ţine seama că o parte din azotul alimentelor se pierde în timpul preparării lor.

Cercetările care au investigat conţinutul azotat al ţesuturilor fetale, placentei şi lichidului amniotic, pe de o parte, şi al organelor reproducătoare materne, pe de altă parte, au precizat şi repartiţia azotului reţinut în timpul gravidităţii (47). Astfel, conţinutul în azot al fătului prezintă creşteri progresive superpozabile curbei ponderale, ţesuturile lipsite de grăsime avînd un conţinut azotat care creşte continuu de la 1% la feţii cei mai mici, la 2,5% la feţii cei mai mari. Dat fiind că organismul fetal conţine numeroase substanţe neazotate care includ o mare proporţie de scleroproteine cu un conţinut azotat redus (de exemplu colagenul), pentru a putea calcula cantitatea de proteine fetale, pornind de la conţinutul azotat al ţesuturilor, nu se va înmulţi cu factorul 6,25, ci cu 6,7. Placenta are un conţinut azotat de 2,3/100 g, cel puţin pentru placentele care depăşesc greutatea de 200 g, placentele mai mici, cu o cantitate de apă mai mare, avînd un conţinut azotat sub 1,5/100 g. Dacă se înmulţeşte cantitatea de azot placentar cu factorul 6,50, rezultă că placenta conţine aproximativ 15 g proteine. Lichidul amniotic adaugă un plus de aproximativ 0,25 g/100 ml.

Organele reproducătoare materne, care se hipertrofiază şi se hiperplaziază continuu, conţin de asemenea cantităţi mari de proteine. În ceea ce priveşte uterul gravid, acesta conţine în medie 2,4 g azot/100 g, deci dacă se înmulţeşte cu factorul 6,25, rezultă un conţinut proteic de 15 g/100 g; în realitate, însă, conţinutul proteic este de 16,6 g/100 g, iar ţinînd seama de faptul că sîngele reprezintă aproximativ 8% din greutatea uterului gravid, se ajunge la concluzia că uterul lipsit de sînge conţine 17,1 g proteine/100 g. Conţinutul azotat şi proteic al glandelor mamare nu a fost determinat direct, dar, dacă se admite că hipertrofia mamară se datoreşte doar ţesutului glandular şi atinge 405 g pentru ambii sîni la sfîrşitul sarcinii şi se echivalează conţinutul în proteine al ţesutului mamar cu cel al parenchimului pancreatic, care este de aproximativ 20% pentru ţesutul acinar şi 3% pentru grăsime, se ajunge la concluzia că la sfîrşitul sarcinii o cantitate de aproximativ 16 g proteine se află depusă în glandele mamare. În sfîrşit, sîngele are la terminarea sarcinii un conţinut suplimentar de aproximativ 50 g proteine plasmatice şi 85 g proteine eritrocitare. Din tabelul XX reiese repartiţia excesului de proteine (în grame) depus în timpul sarcinii.

TABELUL XX

REPARTIȚIA EXCESULUI DE PROTEINE (ÎN g) DEPUS ÎN TIMPUL SARCINII (REPRODUS DUPĂ HYTTEN ȘI LEITCH)

Țesuturi în care se află depus excesul de proteine	Săptămîna de sarcină			
	10	20	30	40
Făt	0,3	27	160	440
Placentă	2	16	60	100
Lichid amniotic	0	0,5	2	3
Uter	24	55	102	166
Sîn	9	36	72	81
Sînge	0	30	102	135
Total	36	165	498	925

Din acest tabel reiese că, spre deosebire de animale, femeia gravidă nu depune rezerve proteice în alte țesuturi (3), cu excepția proteinelor fetale și a celor acumulate în organele reproducătoare și sînge. Dealtfel, această concluzie putea fi anticipată, deoarece se știe că organismele nutrite normal au o capacitate redusă de a depune rezerve proteice, iar proteinele de rezervă sînt reprezentate mai ales de albuminele serice, care în timpul graviditătii scad.

Modificările metabolismului protidic din cursul sarcinii, încă insuficient studiate, sînt consecința echilibrului dinamic, variabil în diverse perioade ale sarcinii, care se stabilește între hormonii anabolizanți și cei catabolizanți. Acumulările proteice materne din timpul sarcinii sînt atribuite curent excesului de estrogeni și progesteron, hormoni care, deși exercită influențe antagoniste asupra metabolismului protidic — estrogenii fiind anabolizanți și progesteronul fiind catabolizant proteic — asupra organelor reproducătoare acționează sinergic, stimulînd creșterea și dezvoltarea lor. Deși la om nu s-au făcut încă asemenea studii, experiențele pe șobolani au arătat că dezvoltarea deciduei, proliferarea și creșterea celulelor miometriale și creșterea adecvată a fluxului sanguin local sînt modificări gestaționale produse sub acțiunea combinată a estrogenilor și progesteronului (29). Nu se cunoaște încă locul exact al intervenției acestor doi hormoni în lanțul complex de reacții cuprinse în sinteza proteinelor, dar se pare că ei acționează succesiv și la niveluri diferite. Asupra glandelor mamare se admite de asemenea că ambii hormoni sînt necesari pentru dezvoltarea ductelor și a sistemelor excretoare, estrogenii singuri avînd doar acțiune de stimulare a creșterii ductelor galactofore. Aceste rezultate au fost obținute pe șoareci, dar la maimuțe estrogenii singuri pot determina dezvoltarea intensă, atît a ductelor, cît și a alveolelor mamare (5). Alte cercetări efectuate pe capre par a demonstra că ambii hormoni dețin un rol minor în dezvoltarea glandelor mamare în timpul sarcinii, ei fiind ineficienți în lipsa prolactinei (17).

Modificările proteinemiei totale și ale raportului A/G în timpul sarcinii sînt atribuite excesului de estrogeni (76), deoarece prin administrare timp de 20 de zile de etinilestradiol la negravide s-a reprodus *pattern*-ul gravidic; scăderea proteinemiei totale prin hipoalbuminemie, creșterea ușoară a β-globulinelor, scăderea ușoară a γ-globulinelor, creșterea ceruloplasminei și a proteinelor serice transportoare de tiroxină și cortizol (58). Aceste date clasice nu trebuie să ducă la omiterea rolului altor hormoni, care se sintetizează și se descarcă în cantități crescute în timpul sarcinii și care participă, împreună cu steroizii sexuali, la reglarea metabolismului protidic. Dintre acești hormoni menționăm insulina, care stimulează sintezele proteice prin cruțarea aminoacizilor de oxidare ca material energogenetic, prin creșterea permeabilității membranelor celulare pentru aminoacizi și prin activarea sintezei de proteine intracelulare, H.P.L., care acționează în special asupra glandelor mamare (hormonul lactogenic placentar), dar exercită și acțiunile somatotropului hipofizar, a cărui secreție nu pare a se modifica substanțial în timpul sarcinii (79).

Stimularea sintezelor proteice în organismul fetal nu poate fi realizată de către hormonii de creștere materni, care, fiind proteine cu molecule mari, nu pot străbate bariera placentară. Cu toate acestea, determinările efectuate în sîngele fetal au evidențiat concentrații ale G.H. de trei ori superioare celor din circulația maternă, hormonul fiind secretat de către hipofiza fetală.

Fiziopatologia metabolismului protidic la gravide

Cu toate că metabolismul protidic are o importanță fundamentală pentru evoluția sarcinii, fiziopatologia sa în timpul gestației este încă foarte puțin investigată. Nu se cunosc efecte nocive ale rațiilor alimentare foarte bogate în proteine, iar deficiențele proteice, dacă nu sînt extreme, nu afectează evoluția sarcinii și dezvoltarea fătului, deoarece acesta ia din circulația maternă ceea ce are nevoie, chiar și în cazul unor malnutriții materne.

S-a susținut că rațiile alimentare sărace în proteine, mai ales în proteine de prima calitate, ar favoriza apariția preeclampsiei, dar o statistică făcută la Rotterdam, la sfîrșitul celui de-al doilea război mondial, în plină perioadă de înfometare, nu a evidențiat o creștere a frecvenței preeclampsiei. Deficitele proteice materne grave pot predispune însă la instalarea unor complicații ale sarcinii (anemii macro- sau microcitare, edeme etc.) sau la anumite tulburări ale dezvoltării fetale (malformații, prematuritate etc.), precum și la o rezistență scăzută după naștere, în special la agresiuni septice. În sfîrșit, carențele proteice severe în timpul sarcinii pot influența după naștere cantitatea și calitatea secreției lactate.

Adaptările metabolice de „urgență“

În afara adaptărilor metabolice lente și progresive, care au loc în timpul sarcinii și care modifică metabolismul matern astfel încît fătul să primească permanent cantități adecvate de materiale plastice și energetice, organismul matern are și posibilitatea unor adaptări rapide la surplusuri sau deficite nutriționale, care ar putea fi dăunătoare fătului. Factorul declanșator al acestor mecanisme este reprezentat de variațiile glicemiei, iar efectorii sînt hormonii care controlează homeostazia glicemică.

În cazul unui exces glucidic de origine alimentară se instalează un „anabolism facilitat“, hiperglicemia determinînd o descărcare de insulină, concomitent cu diminuarea secreției de glucagon și H.P.L. Excesul de insulină corectează hiperglicemia prin stimularea oxidărilor tisulare de glucoză și creșterea depunerilor de rezerve glicogenice și lipidice, efecte favorizate de diminuarea activității hormonilor antiinsulinici.

În cazul inaniției hipoglicemia maternă stimulează descărcările de H.P.L., glucagon și corticosteroizi, concomitent cu diminuarea secreției de insulină. Excesul de hormoni catabolizanți are ca rezultat, pe de o parte, activarea lipolizei, cu eliberarea de acizi grași liberi și glicerol, precum și a proteolizei, cu eliberare de aminoacizi și, pe de altă parte, creșterea capacității gluconeogenetice a ficatului. Deoarece ficatul primește o cantitate prea mare de produși intermediari, o parte îi transformă în glucoză și o altă parte în corpi cetonici, care pot fi utilizați de organismul matern ca material energogenetic, dar nu și de către făt. Concomitent intră în funcțiune și un mecanism de „cruțare azotată“, la nivelul ficatului azotul aminoacizilor fiind transportat în special sub formă de amoniac, care poate fi utilizat de către făt pentru sinteza bazelor pirimidinice și a altor molecule complexe.

Aceste mecanisme adaptative „de urgență“ intră în funcțiune rapid, sînt extrem de eficiente și au rolul de a menține, cu cît mai mici variații, aportul fetal de glucoză și de alte substanțe necesare, în condițiile în care au intervenit modificări importante, într-un sens sau în celălalt, ale aporturilor nutriționale materne (64).

Bibliografie selectivă

1. ALESSANDRESCU DAN (sub redacția) — Biologia reproducerii umane, Ed. medicală, București, 1976.
2. ALLEN E. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1939, *38*, 982.
3. ALLISON J.B. — *Fed. Proc.*, 1961, 20, 66.
4. BĂLTESCU V. P. — *Stud. Cercet. Endocr.*, 1971, *22*, 3, 173.
5. BEWSON G. K., COWIE A. T., FOLLEY S. J., TINDALL J. S. — Recent progress in endocrinology of reproduction, Ed. C. W. Lloyd Academic Press, New York, 1959.
6. BILLEWICZ W. Z., THOMSON A. M. — *Brit. J. prev. soc. Med.*, 1970, 24, 97.
7. BONDY PH. K., ROSENBERG L. E. — Duncan's diseases of metabolism. Endocrinology, W.A. Saunders Comp., Philadelphia-London-Toronto, 1974.
8. BREEN J. L., GUTKIN M. — Body fluids in obstetrics problems. În vol.: „Surgical disease in pregnancy“ (sub red. Barber-Graber), W.A. Saunders Comp., Philadelphia—London—Toronto, 1974.
9. BYRNE J. J. — *New Engl. J. Med.*, 1966, *275*, 543.
10. CHARTIER M. — Diabéte et grossease. În vol.: „Progrés en obstétrique“ (sub red. Varangot J.), Ed. Flammarion, Paris, 1970.
11. CHESLEY L. C. — *Surg. Gynec. Obstet.*, 1943, *76*, 583.
12. CHESLEY L. C. — Disorders of the kidney, fluids and electrolytes. În vol.: Pathophysiology of gestation (sub red. Assali N. S., Brinkman C. R.), vol. I, Academic Press, New York-London, 1971, p. 356.
13. CHESLEY L. C., VALENTI C., REIN H. — *Metabolism*, 1958, *7*, 575.
14. CHEZ R. A., MINTZ D. H., EPSTEIN M. E., FLEISCHMAN A. R., OAKES G. K., HUTCHINSON D. L. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, *120*, 5, 690.
15. CHILD A., EICHELBERGER L. — *Amer. J. Physiol.*, 1952, *137*, 384.
16. COONS C. M., COONS R. R. — *J. Nutr.*, 1935, *10*, 289.
17. COWIE A. T., KNAGGS G. S., TINDAL J. S., TURVEY A. — *J. Endocr.*, 1968, *40*, 243.
18. CUSHARD W. G., CREDITOR M. A., CANTERBURY J. N., REISS E. — *J. clin. Endocr.*, 1972, *34*, 767.
19. DANNENBERG W. N., BURT R. L. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1965, *92*, 195.
20. DAVEY D. A., O'SULLIVAN W. J., BROWNE J. C. — *Lancet*, 1961, *I*, 519.
21. DIECKMANN W. J., POTTINGER R. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1956, *71*, 596.
22. DIGNAM W. S., VOSKIAN J., ASSALI N. I. — *J. clin. Endocr.*, 1956, *16*, 1 032.
23. EASTMAN N. I., HELLMAN L. M. — Williams obstetrics, Ed. a XIII-a,

Appleton Century Crofts, Division of Meredith Publishing Company, 1966.

24. EROSHIN B. A. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 3, 19.

25. FEKETE S. — *Acta med. Acad. Sci. hung.*, 1949, 5, 293.

26. FINCH C.A., LENFONT C. — *New Engl. J. Med.*, 1972, *286*, 467.

27. FITZGERALD M. G., MALINS J. M., O'SULLIVAN D. J. — *Lancet*, 1961, *I*, 1 260.

28. FRIEDMAN M.M., GOODFRIED M. J., BERLING P.F., GOLDSTEIN T. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1951, *61*, 609.

29. FUCHS F. — *Acta obstet. gynec. scand.*, 1962, *41*, suppl. 1, 7.

30. GALLETI F., KLOPPER A. — *Acta endocr. (Kbh.)*, 1964, *46*, 379.

31. GERSH I., CATCHOOLE H. R. — *Perspect. Biol. Med.*, 1960, *3*, 282.

32. GORDON R. D., PARSONS S., SYMONDS E. M. — *Lancet*, 1969, I, 347.

33. GRAY M. J., MUNRO A. B., SIMS E. A., MECKER C. I., SOLOMON J., WATANABE M. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1964, *89*, 760.

34. GRIGORIEV V. F., TESLENOK R. V., MURRINA N. B. — *Akush. i Ginek.*, 1974, *50*, 7, 60.

35. HALEY H. B., WOODBURY J. M. — *Surg. Gynec. Obstet.*, 1956, *103*, 277.

36. HARLEY J. M., MONTGOMERY D. A. — *Brit. med. J.*, 1956, 1, 14.

37. HUNSCHER H. A., HUMMEL F. C., ERICKSON B. N., MACY L. G. — *J. Nutr.*, 1935, *10*, 579.

38. HUTCHINSON D. L., PLENTL A. A., TAYLOR H. C. — *J. clin. Invest.*, 1954, *33*, 235.

39. HYTTEN F. C., LEITCH I. — Physiology of human pregnancy, ed. a II-a, Blackwell Scientific Publications, London, 1971.

40. HYTTEN F.C., LIND T. — Paramètres biologiques de la grossesse, Ed. Ciba-Geigy, Basel, 1974.

41. HYTTEN F. C., TAGGART N. — *J. Obstet. Gynaec. brit. Cwlth.*, 1967, *74*, 663.

42. HYTTEN F. C., THOMSON A. M., TAGGART N. — *Clin. Sci.*, 1966, *31*, 111.

43. HYTTEN F. C., THOMSON A. M., TAGGART N. — *J. Obstet. Gynaec. brit. Cwlth.*, 1966, *73*, 553.

44. JACKSON W.P., CAMPBELL G.D., NOTELOWITZ M., BLUMSHON D. — *Diabetes*, 1962, *11*, suppl. 98.

45. JARRETT A. — The physiology and pathophysiology of the skin, Academic Press, London, New York, 1973.

46. KARN M. N. — *Ann. Eugen. (Lond.)*, 1951—1952, *16*, 147.

47. KOILIN S. L. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 12, 42.

48. KONRADI L. I., MATVEEVA O. F. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 3, 69.

49. KOZHUKAROVA L. T. — *Akush. i Ginek.*, 1974, *50*, 5, 20.

50. LILIEN A. A. — *Obstet. and Gynec.*, 1968, *32*, 171.

51. LILLEHEI R. C., DIETZMAN R. H., MOVSAS S., BLOCH J. H. — *Modern. Treat.*, 1967, *4*, 321.

52. MacGILLIVRAY I., BUCHAMAN T. J. — *Lancet*, 1958, *II*, 1 090.

53. MAHRAN M. — *J. Obstet. Gynaec. brit. Cwlth.*, 1964, *71*, 218.

54. McCARTNEY C.P., POTTINGER R.E., HARROD J.P. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1959, *77*, 1 038.

55. McCLURE BROWN J. C., DIXON G. — Browne's antenatal care, ed. a X-a, Ed. J. and A. Churchill, London, 1970.

56. McLENNAN C. E. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1943, *46*, 63.

57. MILLER H. C. — *J. Pediat.*, 1946, *29*, 455.

58. MUSA B.U., DOE R.P., SEAL U.S. — *J. clin. Endocr.*, 1967, *27*, 1 463.

59. NEGREA R. T., CRISTEA D. — *Obstet. şi Gynec.*, 1974, *22*, 1, 33.

60. PARKIN G.M. — *Med. J. Aust.*, 1958, *1*, 622.

61. PEEL J.H. — *Brit. med. J.*, 1955, 2, 870.

62. PEEL J. H. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1963, *56*, 1 099.

63. PYKE D. A. — *Lancet*, 1956, *I*, 518.

64. RENAUD R., GANDAR R., BRETTES J.P., BOCK A. — Modifications générales de l'organisme maternel ou cours de la grossesse, Encycl. méd. chir., Paris, 9—1975, Obstétrique, 5008, A-10.

65. SAVELIEVA S. M., DZIVELEGOVA G. D., SAPOZNIAKOVA L. E. — *Akush. i Ginek.*, 1972, *48*, 3, 17.

66. SEITCHIK J. — *Obstet. and Gynec.*, 1967, *29*, 155.

67. SEITCHIK J., ALPER C. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1954, *68*, 1 540.

68. SIMS E. A. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1970, *107*, 1, 154.

69. SKIPPER E. — *Quart. J. Med.*, 1933, *2*, 353.

70. TAGGART N. R., HOLLIDAY R. M., BILLEWICZ W. Z., HYTTEN F. C., THOMSON A. H. — *Brit. J. Nutr.*, 1967, *21*, 439.

71. TANEV A.V. — *Akush. i Ginek.*, 1975, *51*, 9, 19.

72. TATUM H. J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1954, *67*, 1 197.

73. TEODORESCU-EXARCU I. — Fiziopatologia metabolismelor (I). Litografia I.M.F., București, 1976.

74. THOMSON A. M., HYTTEN F.C., BILLEWICZ W. Z. — *J. Obstet. Gynaec. brit. Cwlth.*, 1967, *74*, 1.

75. VAHNINA D. A., IAKOVLEVA E. B.— *Akush. i Ginek.*, 1975, *51*, 9, 15.

76. VINȚI I., NEGULESCU R., QUAI LIVIA, NEAGOȘ M. — *Obstet. și Ginec.*, 1973, *21*, 6, 681.

77. WIDDOWSON E.M., SPRAY C.M. — *Arch. Dis. Childh.*, 1951, *26*, 205.

78. WILLIAMS R. H. — Textbook of endocrinology, ed. a V-a, V. A. Saunders Comp., Philadelphia-London-Toronto, 1975.

79. YEN S. S., SAMAAN N., PEARSON O.H. — *J. clin. Endocr.*, 1967, *27*, 1 341.

80. ZUSPAN F.P., GOODRICH S. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1968, *100*, 7.

81. * * * — Comité OMS d'experts du diabète sucré, Org. Mond. Santé, Sér. Rapp. Techn., 1965, nr. 310.

Excreția renală

Metabolismul matern crescut, căruia i se supraadaugă metabolismul fetal în creștere progresivă, permit presupunerea că rinichii sînt intens suprasolicitați în timpul sarcinii. Numeroase cercetări, utilizînd în special metoda *clearance*-urilor renale, au demonstrat clar această suprasolicitare, care afectează în special eliminările hidro-electrolitice. În condițiile unor rinichi normali înainte de graviditate și a lipsei unei patologii renale sau a unei patologii a gestației, cu repercusiuni grave renale (gestozele hipertensive tardive), funcționalitatea renală se menține adecvată necesităților, dar cu scăderea concomitentă a rezervei funcționale a rinichilor.

Datele din literatură asupra funcționalității renale în cursul sarcinii sînt adesea contradictorii, din cauza unor factori de eroare legați, direct sau indirect, de starea gestativă. Astfel, atît fluxul sanguin renal cît și filtrarea glomerulară sînt influențate, mai ales în sarcinile avansate, de poziția gravidei în timpul efectuării investigației (77, 81), precum și de marea labilitate psiho-emoțională a gravidei (72). Dilatația pielo-ureterală, frecvent prezentă în cursul sarcinii, mărește spațiul mort, influențînd substanțial valorile *clearance*-urilor renale. În sfîrșit, raportarea rezultatelor diverselor *clearance*-uri la valoarea convențională a suprafeței corporale, admisă de la Möller, McIntosh și Van Slyke (1928) ca fiind de 173 cm^2 pentru un bărbat sau o femeie de 25 ani, reprezintă o altă sursă de erori. Cu toate că o serie de autori au utilizat raportarea la această valoare convențională, metoda se dovedește greșită în cazul determinărilor repetate, efectuate la o gravidă, deoarece în cursul evoluției sarcinii intervine o disociere între greutatea pacientei și suprafața corporală. Astfel în cazul unei gravide cu înălțime de 160 cm și greutate de 60 kg, la începutul sarcinii suprafața corporală este de 162 cm², iar la sfîrșitul sarcinii, la greutatea de 73 kg, suprafața corporală este de 175 cm². Raportarea fluxului plasmatic renal la suprafața convențională de 173 cm² demonstrează o creștere de la 600 la 800 ml/min., deci de aproximativ 200 ml/min., în timp ce raportarea la suprafețele corporale reale arată valori de 560 și, respectiv, 810 ml/min. deci, o creștere de 250 ml/minut (50). Cu toate cauzele de eroare menționate, datele existente în literatură permit realizarea unei imagini coerente asupra modificărilor structurale și funcționale ale rinichilor și ale căilor urinifere în cursul sarcinii.

Modificările anatomice

Modificările anatomice, practic prezente doar la nivelul căilor urinifere, constau într-o dilatație pielo-ureterală (hidronefroza de sarcină), evidențiată atît prin pielografii, cît și prin examene necropsice la peste 80% din gravidele examinate (7). Dilatația, prezentă în porțiunea ureterală de deasupra strîmtorii superioare și mai accentuată de partea dreaptă, afectează ambele uretere, care apar alungite și uneori angulate. Modificările ureterale sînt mai frecvente la primipare și la multiparele la care sarcinile s-au succedat rapid, se instalează încă din a 20-a săptămînă de sarcină, sînt maximale între săptămînile a 20-a—a 35-a și apoi diminuează, dispărînd complet la patru-șase săptămîni *post partum*.

Patogenia dilatației pielo-ureterale din cursul sarcinii nu este încă lămurită. În condiții fiziologice urina ajunge din calicii în vezică prin undele peristaltice ureterale, presiunea intravezicală fiind mai mare comparativ cu cea bazinetală (58). Pe măsură ce sarcina crește presiunea intrabazinetală devine superioară celei vezicale, ceea ce a permis emiterea ipotezei unei atonii ureterale, făcînd parte dintr-o atonie generală a musculaturii netede, datorită excesului de progesteron sau consecință a compresiunii mecanice a ureterelor la nivelul strîmtorii superioare de către uterul gravid. Ulterior, s-a demonstrat însă că tonusul ureterului, inferior în timpul sarcinii este normal (60) sau chiar mai crescut, ceea ce nu concordă cu ipoteza atoniei generale, ipoteză care nu explică nici predominanța dilatației ureterale de partea dreaptă și nici apariția acestei modificări în stadii precoce de sarcină. În prezent, cei mai mulți autori admit că dilatația ureterală din timpul gravidității este consecința unor factori mecanici care interferă cu activitatea ureterală, factori care afectează mai puțin ureterul stîng, oarecum apărat de către colonul sigmoid. Recent s-a susținut că dilatația ureterală, predominant de partea dreaptă, se datorează dilatației plexului venos ovarian sau poate arterei iliace (30). În același sens pledează și cercetările care au evidențiat că tonusul ureteral deasupra strîmtorii superioare este crescut în sarcină, mai ales în decubit dorsal, și scade la niveluri normale prin schimbarea poziției gravidei în decubit lateral sau imediat după operația cezariană (82).

Modificările anatomice locale (diminuarea elasticității, hipertrofia și hiperplazia ureterală, edemul meatului uretero-vezical), precum și modificările funcționale (creșterea presiunii intravezicale și diminuarea peristaltismului ureteral), explică creșterea frecvenței refluxului vezico-ureteral premicțional, observat mai ales în trimestrul al treilea de sarcină (32).

Vezica urinară nu prezintă modificări morfologice pînă în luna a patra de sarcină, după care suferă compresiuni progresive din partea uterului gravid, se hiperemiază, ca dealtfel și celelalte structuri pelviene, iar musculatura și țesutul conjunctiv se hiperplaziază, ceea ce are ca rezultat ridicarea trigonului și îngroșarea plicii interureterale. Spre sfîrșitul sarcinii, trigonul vezical se adîncește și se lărgește, mai ales la primipare, la care prezentația se angajează profund în pelvis, întreaga bază a vezicii fiind împinsă înainte și în sus. Compresiunea exercitată de către prezentație asupra vaselor pelviene influențează drenajul sanguin și limfatic și, ca urmare, baza vezicii se edemațiază.

Modificările funcționale renale

Modificările funcționale renale afectează atît irigația, cît și funcționalitatea nefronilor, după cum au demonstrat *clearance*-urile care investighează specific activitățile segmentelor nefronului.

Irigația renală

Irigația renală a fost studiată prin determinarea fluxului plasmatic renal (F.P.R.), pe baza căruia, cunoscînd hematocritul, se poate calcula fluxul sanguin renal (F.S.R.). Cele mai multe investigații asupra irigației renale în cursul gravidității, bazate pe determinarea *clearance*-ului la PAH, au evidențiat creșteri ale F.P.R. în medie de 45% (225 ml/min.). Aceste creșteri sînt prezente încă din stadii precoce ale gestației, Sims și Krantz (88) raportînd un caz în care, în săptămîna a noua de sarcină, F.P.R., de la 557 ml/min. înainte de sarcină, crescuse la 801 ml/min. Valorile maxime ale F.P.R. sînt atinse în săptămînile a 24-a — a 26-a și apoi, după o scădere ușoară în săptămîna a 30-a, cresc din nou în săptămîna a 34-a și, în sfîrșit, scad spre sfîrșitul sarcinii. Cercetările mai vechi au evidențiat o scădere semnificativă a F.P.R. (aproximativ 20%) în ultimul trimestru al sarcinii (96), dar ulterior Prichard și colab. (77) au arătat că acesta este un artefact, datorat decubitului dorsal, poziție în care se practică obișnuit perfuzia de PAH și în care uterul gravid comprimă puternic, atît vena cavă inferioară, cît și venele renale, influențînd valorile *clearance*-urilor. Modificarea poziției gravidei în decubit lateral determină creșteri ale F.P.R. cu 20% față de valorile din decubit dorsal (20). Dacă se aplică această corectare se poate afirma că F.P.R. se menține crescut în tot cursul sarcinii (Fig. 51). În *post partum* F.P.R. scade din nou la valori inferioare celor dinainte de graviditate și apoi revine lent la normal.

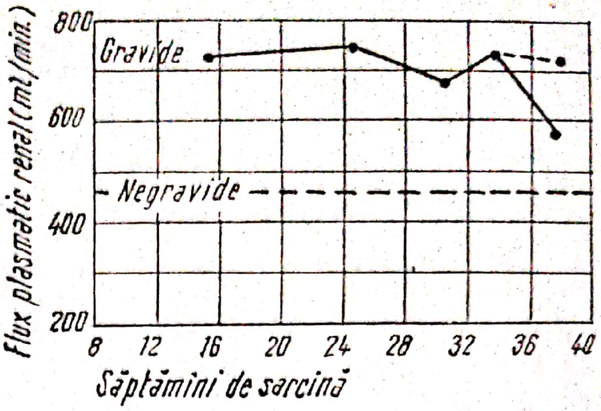


Fig. 51 — Debitul plasmatic renal în cursul sarcinii normale corijat în ultimele săptămîni în funcție de postură (reprodusă după E.A.H. Sims și K.E. Krantz).

Fluxul sanguin renal, calculat pe baza valorilor F.P.R., prezintă variații asemănătoare cu ale acestuia, dar, din cauza scăderii progresive a hematocritului, are o tendință ușoară de scădere de-a lungul sarcinii și o scădere mai rapidă aproape de termen. La începutul trimestrului al doilea, valoarea medie a F.S.R. a fost de 1 200 ml/min. și în săptămîna a 34-a a scăzut la 1 100 ml/min., nivel care probabil se menţine pînă la termen, cînd valoarea medie a fost de 900 ml/min. (88), comparativ cu media de 800 ml/min. la martorele negravide.

Nu se cunoaşte mecanismul creşterii irigaţiei renale în cursul sarcinii, dar probabil că se datorează creşterii debitului cardiac, care prezintă modificări asemănătoare (a se vedea capitolul „Hemodinamica").

În gestozele hipertensive tardive (G.H.T.), irigaţia sanguină a rinichilor este mai scăzută, comparativ cu aceea a gravidelor normale, fapt reieşit din studiul renogranelor izotopice, care arată că produsul de contrast iodobenzoilglicocolul marcat cu ^{131}I prezintă un defect de acumulare şi o eliminare întîrziată (11).

Filtrarea glomerulară

Filtrarea glomerulară (F.Gl.) a fost investigată prin *clearance*-ul unor substanţe, care, filtrate la nivel glomerular, nu se resorb şi nici nu se secretă în tubi. *Clearance*-ul inulinei — substanţă clasic utilizată pentru studiul F.Gl.— a arătat în cursul sarcinii variaţii importante, asemănătoare cu cele ale F.P.R. (12, 88). Pe baza acestui test s-a ajuns la concluzia că încă de la începutul trimestrului al doilea de sarcină se produc creşteri ale F.Gl. de aproximativ 60% (145 ml/min.), faţă de valorile de la negravide, şi apoi aceste valori crescute se menţin în platou pînă la sfîrşitul sarcinii, dacă se face corectarea menţionată anterior pentru diminuarea datorită decubitului dorsal (Fig. 52). *Clearance*-ul creatininei endogene suferă în cursul sarcinii variaţii mai mari, comparativ cu cel al inulinei, valorile sale oscilînd între 150—200 ml/min.

Creşterea F.Gl. are ca rezultat, pe de o parte, diminuarea concentraţiei sanguine a anumitor substanţe, al căror *clearance* este crescut (creatinină, uree, acid uric etc.)şi, pe de altă parte, pierderea urinară a unor substanţe a căror concentraţie în urină este net crescută (electroliţi, glucoză, aminoacizi etc.).

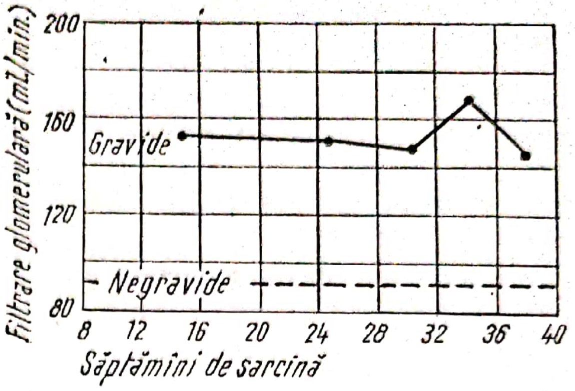


Fig. 52 — Filtrarea glomerulară medie în cursul sarcinii normale (reprodusă după E.A.H. Sims şi K.E. Krantz).

Creşterea F.Gl. în cursul sarcinii a fost atribuită diminuării presiunii coloidosmotice a plasmei, cu toate că nu se poate stabili un paralelism între aceşti doi parametri, deoarece presiunea coloidosmotică plasmatică scade progresiv. Mai probabil este ca F.Gl. crescută să fie consecinţa unor modificări hemodinamice intrarenale, datorate creşterii tonusului arteriolei eferente glomerulare, ca urmare a creşterii secreţiei de renină. În acest sens pledează şi creşterea fracţiunii de filtrare (raportul F.P.R./F.Gl.), care de la 0,18 la femeia negravidă creşte la 0,20 la gravide. S-au mai incriminat şi anumiţi hormoni materni, printre care somatotropul, cortizolul.

În G.H.T., *clearance*-ul creatininei este uşor diminuat faţă de cel al gravidelor normale. Astfel, la un lot de gravide normale *clearance*-ul creatininei a fost de 130—140 ml/min. şi la un lot de gravide cu G.H.T., valorile găsite au fost de 120 ml/min. (48). De asemenea, la pacientele cu G.H.T., ca urmare a scăderii mai intense a F.Gl. comparativ cu F.P.R., este scăzută şi fracţiunea filtrată.

Funcţiile tubulare de secreţie şi reabsorbţie

Funcţiile tubulare de secreţie şi reabsorbţie, investigate prin *clearance*-ul unor substanţe endogene, au arătat de asemenea importante modificări în cursul sarcinii.

Eliminările urinare hidro-saline au constituit obiectul celor mai multe cercetări, dat fiind faptul că starea de graviditate este caracterizată prin importante retenţii hidro-saline şi, mai ales, pentru că cele mai grave complicaţii de sarcini – G.H.T. — sînt caracterizate, printre altele, şi prin accentuarea masivă a acestui proces fiziologic.

În sarcina normală concentraţia plasmatică a sodiului este obişnuit mai scăzută, iar osmolaritatea este mai redusă cu aproximativ 10 mOsm/kg faţă de valorile de la negravide; cantitatea totală de sodiu din organism este însă mult crescută, datorită creşterii importante a volumului lichidelor extracelulare. În asemenea condiţii de expansiune hidrică extracelulară cu hemodiluţie, asemănătoare, cu cea produsă prin ingestia unui litru apă, organismul, în afara stării de graviditate, răspunde prin sistarea secreţiei de A.D.H., urmată de o diureză intensă, care are ca rezultat eliminarea excesului de apă şi readucerea la normal a volumului şi tonicităţii lichidelor extracelulare. Organismul gravidei menţine însă acest dezechilibru osmotic în tot cursul sarcinii, cu toate că îşi păstrează capacitatea de a elimina prompt cantităţile suplimentare de apă şi sare. Astfel, după administrarea orală a 1 l apă la femeia negravidă fluxul urinar creşte, atingînd un maxim de 16 ml/min., şi după două ore o cantitate medie de urină de 950 ml, în timp ce la cele mai multe gravide cu o sarcină în prima jumătate a gestaţiei aceste valori sînt multe depăşite uneori ajungînd pînă la o diureză maximă de 30 ml/min. şi o cantitate totală de urină pe două ore de 1 500 ml. Efectul intens diuretic nu este consecinţa natriurezei, ci al eliminărilor de apă liberă. În schimb, în cea de a doua jumătate a sarcinii, capacitatea de a elimina un exces de apă scade progresiv (52), astfel încît la cele mai multe gravide la termen, mai ales la cele cu G.H.T., valorile obţinute sînt inferioare celor de la negravide. Explicaţia acestor diferenţe de răspuns la o supraîncărcare hidrică în timpul gravidităţii a fost adusă de Hytten, care a arătat că, în timp ce în prima jumătate a sarcinii încărcarea hidrică determină scăderea osmolalităţii plasmei cu încă 10 mOsm/kg şi declanşează diureza, în cea de a doua jumătate a sarcinii apa în exces părăseşte rapid circulaţia şi, ca urmare, nu influenţează osmolaritatea şi nici nu stimulează diureza. Constatări asemănătoare s-au făcut şi în privinţa sodiului.

Creşterea F.Gl. în timpul gravidităţii măreşte cantitatea de sodiu care ajunge la nivel tubular cu aproximativ 60%, cantitatea suplimentară fiind în cea mai mare parte reabsorbită, la fel ca în condiţii fiziologice, în special la nivelul tubului proximal. Realizarea unei supraîncărcări cu sodiu, prin perfuzarea intravenos a unei soluţii de NaCl 3% (conţinînd 410 mEq Na), a arătat că la gravide reabsorbţia sodiului nu este modificată (21). Deşi nu se cunoaşte încă importanţa mecanismelor hormonale în această adaptare a reabsorbţiei hidro-saline, se poate susţine participarea estrogenilor, a cortizolului, a sistemului R.A.A. Se ştie că estrogenii administraţi la femei negravide măresc retenţia de apă şi sare, probabil prin acţiune directă asupra tubilor renali. Cortizolul crescut, împreună cu creşterea F.Gl. ar trebui să stimuleze natriureza, dar efectul său este mult mai intens asupra tubului distal, unde Na^+ este reabsorbit, prin schimb cu H^+ şi K^+. De asemenea, nu poate fi exclusă intervenția aldosteronului, hormonul antinatriuretic descărcîndu-se în exces, consecutiv eliberării crescute de renină, la rîndul său determinată de concentrația crescută a sodiului la nivelul nefronului inferior (1). Aceste constatări duc la concluzia că în timpul graviditații, prin mecanisme încă necunoscute, rinichiul nu răspunde prin diureză la expansiunea volumului lichidelor extracelulare, însoțită de hipoosmolaritate plasmatică, în schimb răspunde prompt, printr-o diureză crescută la supraîncărcări lichidiene și/sau saline, ca și cînd nivelul de reglare renală a osmolarității lichidelor extracelulare ar fi crescut. Nu se poate preciza dacă acest fenomen adaptativ este consecința unor modificări ale activității osmoreceptorilor hipotalamici sau a neresponsivității renale din cauza complexelor influențe endocrine.

În opoziție cu factorii hormonali, care stimulează retenția de apă și sare în timpul graviditații și în corelație dinamică permanentă cu aceștia, sînt factorii hormonali cu acțiune antagonistă. Dintre ei cel mai important apare a fi progesteronul, care are acțiune antagonistă aldosteronului și provoacă natriureză și la femeile negravide, proces favorizat și de acțiunea relaxantă asupra tonusului fibrelor musculare netede, care determină la nivel renal vasodilatație și scăderea rezistenței arteriale.

Cercetările efectuate pe un lot de gravide în ultimul trimestru al sarcinii (41) au demonstrat că gravidele care primesc un regim bogat în sare cresc ușor în greutate, ca urmare a retenției de apă, în schimb rețin mai puțin sodiu, deoarece secreția de aldosteron este redusă. În G.H.T. se reține o cantitate de sodiu mai mare decît în sarcina normală, iar apa se reține proporțional în cantități mai mari decît sodiul, mai ales în ultimele săptămîni de sarcină. Cu toate acestea nu s-a putut stabili nici o corelație între gravitatea tabloului clinic al G.H.T. și aportul de sodiu între 2—25 g zilnic, timp de zece zile (5). Cercetări recente atribuie incapacitatea rinichilor gravidelor cu G.H.T. de a elimina un exces de sodiu, depleției sodice în care se găsesc aceste paciente din cauza unui regim prelungit carențat în sare (15).

Importante influențe asupra eliminărilor urinare hidro-saline exercită în cursul sarcinii postura și ritmul nictemeral. Decubitul dorsal și poziția șezînd produc oligurie și diminuarea eliminărilor sodate urinare, mai ales spre sfîrșitul sarcinii (77), modificări care nu depind de diminuarea F.Gl., ci indică intensificarea retroresorbției active a sodiului la nivelul segmentului proximal al tubilor, probabil sub influența celui de al treilea hormon care reglează eliminările urinare de sodiu. De asemenea, în afara graviditații, noaptea, scad atît debitul urinar cît și eliminările sodate, iar la gravide acest ritm se inversează, instalîndu-se noaptea o diureză crescută, cu urini bogate în Na^+, dar numai în condiții de decubit dorsal (63, 94). Această modificare a ritmului nictemeral a fost explicată prin tendința de a se acumula lichide în edemele declive în cursul zilei, iar noaptea, în decubit dorsal, aceste lichide sînt mobilizate și eliminate.

Potasiul se reține în sarcină ca urmare a diminuării eliminărilor urinare ale acestui ion, mai ales în trimestrul al treilea. În schimb, fosfații se elimină în cantități crescute prin urină, consecutiv unui hiperparazăroidism fiziologic, care se instaleatiprobabil din cauza transferului important de calciu în compartimentul fetal.

Eliminările urinare crescute de substanțe cu valoare metabolică și nutrițională (glucoză și alte oze, aminoacizi, vitamine hidrosolubile) reprezintă o altă modificare funcțională renală caracteristică sarcinii. Aceste substanțe utile organismului, în condiţii obişnuite sînt prezente în urină doar în cantităţi minime, fiind substanţe cu prag de eliminare şi eliminarea lor fiind condiţionată de depăşirea capacităţii maxime de reabsorbţie tubulară (*Tm*).

Eliminările urinare de cantităţi reduse de *glucoză* sînt considerate de cei mai mulţi autori ca fiziologice în cursul sarcinii. Această noţiune s-a încetăţenit după ce, prin introducerea în practica de laborator a unor metode mai sensibile de dozare a glucozuriei şi mai ales a metodelor enzimatice (hexokinază / glucoză—6—fosfatdehidrogenază), s-a constatat că în afara gravidităţii se elimină în urină zilnic între 50 şi 150 mg glucoză, iar la gravide, mai ales după a şasea săptămînă, eliminările sînt obişnuit mai ridicate (78). Pe un lot de 33 de gravide în luna a noua, cu probe de încărcare la glucoză normale, 16 au prezentat glucozurii superioare celor de la negravide, iar dintre acestea la cinci glucozuria depăşea 1 g/zi. Mulţi autori (65), urmărind eliminările urinare de glucoză în timpul gravidităţii şi şase săptămîni *post partum*, au constatat variaţii ale glucozuriei de la cîteva mg pînă la 30 g/zi (la femei cu toleranţa la glucoză normală), cu fluctuaţii mari şi neregulate de la o zi la alta, independente de alimentaţie şi de stadiul sarcinii, iar în *post partum* glucozuria s-a stabilizat la valori cuprinse între 30—94 mg/24 de ore. Dacă unele din aceste gravide sînt purtătoare ale unui diabet latent agravat cu ocazia modificărilor endocrine caracteristice gravidităţii, în cazurile cu glicozurii moderate tulburarea pare a fi consecinţa depăşirii capacităţii maxime de reabsorbţie a glucozei (*TmG*). Într-adevăr, creşterea F.Gl. la 150 ml/min., în condiţiile menţinerii nemodificate a *TmG*, face ca o glicemie de peste 200 mg/ml să depăşească *TmG* şi să apară glucozurie. În sarcină, F.Gl. creşte uneori pînă la 200 mg/ml şi concomitent scade şi *TmG* (51), ceea ce explică prezenţa glucozuriilor moderate la peste jumătate din gravidele normale. În plus, din cauză că *TmG* diverşilor nefroni diferă, iar în sarcină creşte numărul nefronilor cu *TmG* diminuat, glucozuria începe să apară cînd debitul glucozat tubar depăşeşte 60% din *TmG*, adică la o F.Gl. de 100 ml/min., la o glicemie de 180 mg/ml, iar în sarcini cu o F.Gl. de 150—200 ml, chiar la glicemii de 90—120 mg/100 ml.

Eliminările urinare de *lactoză*, dizaharid sintetizat de glanda mamară, sînt prezente în trimestrul I de sarcină, cu o frecvenţă de 12%, iar în trimestrul al III-lea ating 50% (28). De asemenea, gravidele elimină în urină *fructoză* (78), *riboză*, *xiloză*, fucoză (1), nu însă şi arabinoză (24), precum şi unele oligozaharide prezente şi în lapte, ceea ce dovedeşte locul lor de sinteză (24).

Eliminările urinare de *aminoacizi* cresc în cursul sarcinii, dar studiile, puţine la număr şi cu metodologii diferite, nu permit încă realizarea unei imagini clare asupra acestei tulburări. Aminoaciduria gravidelor prezintă variaţii mari de la o zi la alta, sugerînd o mare intermitenţă a procesului, şi este caracterizată prin creşterea eliminării tuturor aminoacizilor, dar diferenţe statistice faţă de negravide sînt prezente numai pentru următorii şapte aminoacizi: arginină, histidină, fenilalanină, serină, treonină, triptofan şi tirozină (95). Un studiu mai recent (49) a demonstrat că cei mai abundenţi aminoacizi din urina gravidei şi anume: glicocolul, histidina, treonina, serina şi alanina cresc rapid la începutul sarcinii, se dublează în a 16-a săptămînă şi ajung la termen la valori de patru-cinci ori superioare celor din afara gravidităţii. În schimb, eliminările urinare ale altor aminoacizi, şi anume ale: lizinei, cistinei, taurinei, leucinei şi tirozinei cresc de asemenea la începutul sarcinii, ca ulterior să diminueze, eliminările urinare de acid

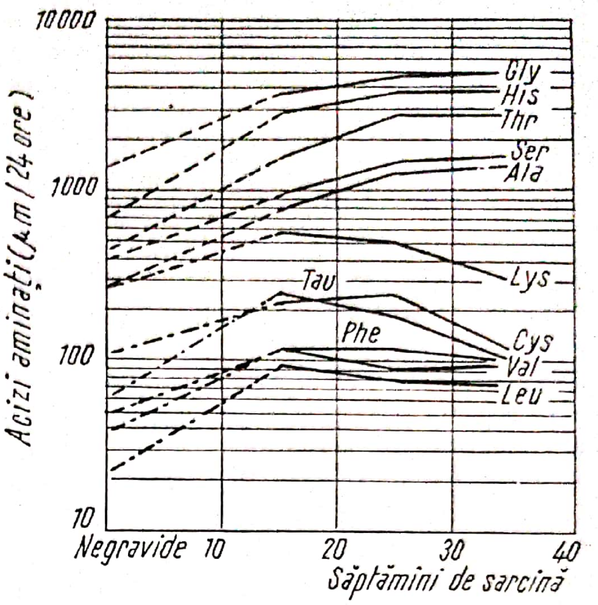


Fig. 53 — Excreţia urinară de aminoacizi în cursul sarcinii normale (reprodusă după F.E. Hytten şi Cheyne).

glutamic, acid aspartic, izoleucină, arginină şi ornitină sînt puţin modificate, iar cele de valină şi fenilalanină se menţin stabil crescute în tot timpul sarcinii (Fig. 53).

Nu se cunoaşte încă mecanismul aminoaciduriei sarcinii şi apare probabil că mecanismele sînt diferite, deoarece fiecare grup de aminoacizi şi, probabil, fiecare aminoacid posedă mecanisme specifice de absorbţie. Cercetările lui Page şi colab. asupra histidinuriei gravidice au precizat că aproximativ 50% din excesul de histidină eliminat urinar se datorează creşterii F.Gl., creşterea histidinemiei este răspunzătoare pentru aproximativ un sfert şi inhibiţia resorbţiei tubulare pentru celălalt sfert (75). Probabil că intervin însă şi modificările endocrine materne şi în special excesul de cortizol, deoarece acest hormon determină şi la femeia negravidă modificări ale eliminărilor urinare de aminoacizi, asemănătoare cu cele descrise la gravide.

Eliminările urinare de *vitamine hidrosolubile* sînt de asemenea crescute în sarcină, fapt demonstrat atît pentru acidul folic, ale cărui eliminări se pare că cresc progresiv în sarcină pînă la niveluri de trei-patru ori superioare celor de la negravide, cît şi pentru ciancobalamină şi acidul ascorbic (49). Aceste modificări se datorează probabil creşterii F.Gl. (51).

Eliminările urinare de produşi finali ai metabolismului protidic (uree, creatinină) şi nucleoprotidic (acid uric) sînt de asemenea crescute în sarcină, ceea ce are ca rezultat scăderea concentraţiei lor serice la valori de aproximativ două treimi din cele prezente la negravide (88). *Clearance*-ul ureei evoluează aproape paralel cu valoarea F.Gl., reprezentînd între 55—60% din valoarea *clearance*-ului inulinei. Ca urmare, la gravidele normale *clearance*-ului ureic va fi crescut, iar la cele cu gestoză va fi diminuat cu 20—30%. *Clearance*-ul creatininei endogene, care în afara graviditaţii are valori apropiate de cel al inulinei şi serveşte ca şi acesta la investigarea F.Gl., în timpul sarcinii, deşi crescut, are variaţii mult mai ample decît *clearance*-ul inulinei, raportul C_{cr}/C_{in} fiind de 0,50/1,42 (88). În sfîrşit, *clearance*-ul acidului uric este de asemenea crescut în sarcină, de la 12 ml/min. la negravide la 18 ml/min. înainte de săptămîna a 22-a, scăzînd apoi la 13 ml/min. după săptămîna a 32-a (44). În gestoze, uricemia este net crescută şi *clearance*-ul acidului uric este scăzut cu 30—50%, compararativ cu cel al gravidelor normale. Deprimarea *clearance*-ului acidului uric este mult mai mare decît aceea a *clearance*-ului inulinic, probabil ca urmare a creşterii reabsorbţiei tubulare de urat (22).

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (S.R.A.A.)

Rinichii, prin celulele aparatului juxtaglomerular, au funcţia de a secreta, sau cel puţin de a depozita renina, enzimă declanşatoare a S.R.A.A. Descărcată în circulaţia intrarenală sub influenţa diminuării fluxului sanguin renal şi/sau a scăderii concentraţiei sodiului în urina ajunsă în nefronul distal, renina este antrenată în circulaţia sistemică, unde acţionează asupra unui substrat proteic de provenienţă hepatică—angiotensinogenul — din care scindează un decapeptid inactiv — angiotensina I. Sub influenţa unei enzime de convertire, activă în special în circulaţia pulmonară, angiotensina I pierde doi aminoacizi şi se transformă în octapeptidul angiotensină II, cel mai puternic vasoconstrictor natural şi cel mai bine cunoscut stimulator al secreţiei corticosuprarenaliene de aldosteron. Retenţia hidrosalină, proces caracteristic sarcinii normale şi mai ales sarcinii cu gestoză, în care frecvent se supraadaugă şi hipertensiunea arterială, explică interesul acordat de diverşi autori studiului S.R.A.A.

În sarcina normală sînt crescute, atît activitatea, cît şi concentraţia reninei plasmatice. Creşterile activităţii reninei, cu variaţii foarte mari de la o gravidă la alta, în funcţie probabil de starea bilanţului sodat în momentul determinării, sînt decelate încă din săptămîna a şasea de gestaţie şi se menţin în special în primele şase luni (16). În trimestrul al treilea, deşi valorile se menţin la niveluri superioare celor de la negravide, se notează o uşoară tendinţă la scădere (46). Alessandrescu şi colab. (2), prin dozarea radioimunologică a reninei în ultimul trimestru de sarcină, găsesc valori crescute în săptămînile a 25-a—a 30-a, scăderi în săptămînile a 30-a — a 34-a, o nouă creştere în săptămînile a 35-a — a 38-a şi, în sfîrşit, o scădere importantă în săptămînile a 38-a—a 40-a. În timpul travaliului, activitatea reninei creşte intens faţă de valorile de la sfîrşitul sarcinii, iar după naştere scade progresiv, cu o uşoară creştere între zilele a doua — a şaptea *post partum*, revenind la normal în două-şase săptămîni (38). Poziţia verticală şi regimul sărac în sare contribuie la creşterea activităţii reninei plasmatice în timpul sarcinii (38, 13), comportament observat şi în afara graviditaţii.

În gestoze activitatea reninei plasmatice a fost apreciată diferit de diverşi autori, unii susţinînd că valorile sînt asemănătoare cu cele din sarcina normală, alţii găsind chiar scăderi (14, 46); cei mai mulţi opiniază însă pentru creşteri (13, 39). Alessandrescu şi colab. (2), prin dozarea radioimunologică a reninei plasmatice la gravide cu gestoze, găsesc valori crescute comparativ cu cele obţinute la gravidele normale de aceeaşi vîrstă a sarcinii şi notează aceleaşi variaţii ca la acestea.

Se admite obişnuit că sursa principală a hiperreninemiei gravidice este rinichiul matern, dar nu se poate exclude participarea unor surse extrarenale, de importanţă fiziologică redusă, după cum reiese din experienţele care au arătat că renina plasmatică dispare după nefrectomie la iepuroaicele negravide, dar nu şi la cele gravide (39). Aceste surse extrarenale de renină ar fi reprezentate de uter, mai ales de cel gravid (89), placentă şi în special corion, şi poate şi rinichiul fetal (47).

Hipersecreţia de renină din cursul sarcinii se datoreşte stimulării activităţii secretorii a celulelor aparatului juxtaglomerular, care funcţionează ca baro- şi chemoreceptori. Secreţia de renină este declanşată obişnuit prin diminuarea presiunii de perfuzie renală, dar în timpul sarcinii fluxul sanguin renal este crescut şi, deci, şi presiunea de perfuzie renală ar trebui să fie crescută. S-a încercat să se explice acest paradox prin influenţa progesteronului care diminuează tonusul arteriolelor aferente şi, deci, acestea nu ar mai fi destinse de fluxul sanguin. Argumentele care au stat la baza acestei ipoteze au fost creşterea activităţii reninei prin administrarea de progesteron şi prăbuşirea ei cînd scade secreţia hormonilor sterolici, *post partum* sau prin moartea fătului în uter. Mai probabil apare ca hipersecreţia de renină să fie consecinţa creşterii progresive a presiunii exercitate de uterul gravid asupra venei cave inferioare şi/sau a creşterii cantităţii de sodiu ajunsă la nivelul *macula densa* (92).

Creşterile mai accentuate ale activităţii reninei în gestoze au fost atribuite, fie creşterii importanţei surselor extrarenale de renină, în special prin ischemia utero-placentară (47), fie accentuării compresiunii uterului gravid, gestozele fiind mai frecvente în apropiere de termen, în sarcini gemelare, la primipare (36).

Concomitent cu renina creşte şi concentraţia plasmatică a angiotensinogenului, o alfa$_2$-globulină, substrat al activităţii reninei. Helmer şi colab., dozînd angiotensinogenul la 22 de gravide normotensive, au consemnat o concentraţie medie de 1 445 ng/ml ser, valori de trei ori superioare celor de la femei negravide normotensive. După naştere concentraţia serică a angiotensinogenului revine la normal în aproximativ două săptămîni, cu o creştere temporară după delivrenţă. Concentraţia angiotensinogenului a fost găsită la gravidele cu gestoze la fel ca la cele normale (46). Creşterea concentraţiei serice a angiotensinogenului, ca şi a altor globuline serice, poate fi obţinută şi prin administrarea estrogenilor şi, de aceea, se admite că şi în sarcină trebuie atribuită aceloraşi factori.

Cu toate că în cursul sarcinii este crescută atît activitatea reninei, cît şi concentraţia substratului său globulinic şi, deci, se poate admite că este crescută şi generarea de angiotensină activă, sarcina normală nu se însoţeşte de hipertensiune. Acest fapt se explică, pe de o parte, prin activarea angiotensinazelor şi, pe de altă parte, prin scăderea reactivităţii vasculare la angiotensină. Determinarea angiotensinazelor plasmatice, aminopeptidaze probabil de provenienţă placentară (10), a arătat valori crescute mai ales în ultimul trimestru (74), creşteri suplimentare în travaliu şi revenirea la valori normale în primele zece zile după naştere. De asemenea, s-a demonstrat că la gravide perfuzia de angiotensină exercită efecte hipertensoare mai slabe decît la negravide (90, 23), efectul fiind specific, deoarece noradrenalina determină un răspuns presor nemodificat. Diminuarea sensibilităţii vasculare la angiotensină, mai accentuată în special în cea de a doua jumătate a sarcinii, a fost explicată prin fenomenul de tahifilaxie (scăderea acţiunii presoare la concentraţii mari ca urmare a saturării receptorilor specifici ai hormonului), sau prin acţiunea antagonistă a progesteronului, deşi acest antagonism se exercită mai ales asupra efectului renal al angiotensinei (17).

În contrast cu gravidele normale, la cele cu gestoze răspunsul presor la angiotensină este crescut la fel ca la negravide; de asemenea, epinefrina şi vasopresina determină răspunsuri presoare exagerate la gravidele cu gestoze (18).

S-a investigat şi comportarea teritoriului renal la angiotensină, prin studiul modificărilor debitului urinar şi al eliminărilor urinare a Na$^+$, Cl$^-$, K$^+$. La negravide perfuzia de angiotensină determină inhibiţia diurezei şi scade eliminările urinare de sodiu cu 75%, în timp ce F.Gl. scade doar cu 20%. La gravidele normale, mai ales la sfîrşitul trimestrului al II-lea, răspunsurile renale la perfuzia de angiotensină sînt mult mai reduse, excepţie făcînd doar efectul asupra F.Gl., iar la gravidele cu gestoze, cu toate că răspunsul presor sistemic este exagerat, răspunsul renal este diminuat (19, 74).

Sinteza crescută de angiotensină în cursul sarcinii normale este probabil răspunzătoare doar de creşterea secreţiei corticosuprarenaliene de aldosteron (a se vedea „Sistemul endocrin“). Cercetările experimentale sugerează că excesul de angiotensină ar putea contribui la producerea setei, semnalată în fazele precoce ale graviditāţii. În sfîrşit, angiotensina, avînd proprietăţi ocitocice (42, 86), s-a mai sugerat că ar interveni în declanşarea travaliului şi apoi în întreţinerea contracţiilor uterine, dar nu s-au adus încă dovezi concludente. Rolul angiotensinei în patogenia hipertensiunilor din cursul sarcinii nu este încă precizat, cu toate că s-a demonstrat că la gravidele care au făcut gestoze în săptămînile a 36-a—a 40-a, la mijlocul sarcinii s-a evidenţiat o creştere a activității reninei plasmatice (Gant şi colab.).

Eritropoietina

Rolul rinichilor în controlul eritropoiezei a fost presupus încă de Bright, care a subliniat prezenţa anemiei în nefropatiile cronice. Dar de-abia acum 50 de ani s-a demonstrat prezenţa în serul animalelor sîngerate a unui factor stimulator al eritropoiezei, care a fost denumit hematopoietină şi mai recent eritropoietină. Eritropoietina este o α-glicoproteină plasmatică, cu greutate moleculară de aproximativ 12 000 (6), secretată în principal de către rinichi şi secundar de ficat şi celulele reticulo-histiocitare. După unii autori (40), eritropoietina ar fi o enzimă diferită de renină, care, acţionînd asupra unei α-globuline plasmatice, generează principiul activ asupra eritropoiezei.

Cercetări experimentale au precizat că eritropoietina este crescută în plasma animalelor gravide (54), precum şi la gravidele normale, în cursul trimestrelor al II-lea şi al III-lea ale sarcinii, uneori la niveluri de cinci ori superioare celor din sarcinile timpurii (66). De asemenea s-au găsit concentraţii crescute de eritropoietină în lichidul amniotic din sarcinile cu eritroblastoză fetală (33), iar recent s-a constatat creşterea eritropoietinei, atît în sîngele, cît şi în lichidul amniotic al feţilor hipoxici şi anemici, cele mai mari niveluri fiind prezente în asociere cu gestozele (9). Cercetările experimentale sugerează că efectul eritropoiezei poate fi potenţat de hormonul lactogenic placentar (HPL) (53).

Substanţele vasodepresoare renale

Capacitatea renală de a elabora substanţe vasodepresoare este cunoscută de mult. De pildă, s-a arătat că hipertensiunea prin pensarea unei artere renale (Goldblatt) se instalează numai dacă se extirpă celălalt rinichi, iar transplantul unui rinichi aboleşte hipertensiunea de tip Goldblatt. De asemenea, s-a demonstrat că nefrectomia bilaterală, sau reducerea masivă a masei renale, determină hipertensiuni denumite „renoprive". Cu toate cercetările efectuate, nu s-au putut preciza mecanismele hipotensoare renale, deşi din medulara renală au fost izolate o serie de substanţe cu acţiune vasodepresoare, iar grefele experimentale de medulară renală au scăzut semnificativ hipertensiunea reno-vasculară. Din extractele de medulară renală s-au izolat o serie de substanţe depresoare, printre care prostaglandinele A_2, E_2, F_2, cu acţiune vasculară, dar lipsite de efect asupra frecvenţei şi contractilităţii cardiace (62). Mai recent s-a izolat tot din medulara renală un alt lipid, cu greutate moleculară sub 1 000, care scade de asemenea rezistenţa vasculară periferică, mai lent, dar mai durabil decît prostaglandinele.

Studiul acestor diverse substanţe vasodepresoare renale în sarcina normală şi în gestoze ar putea aduce contribuţii importante pentru precizarea mecanismelor de control al tensiunii arteriale în aceste condiţii.

Fiziopatologia excreţiei renale la gravide

După cum a reieşit din datele anterioare, în condiţii fiziologice rinichii se adaptează perfect la suprasolicitările funcţionale impuse de starea de graviditate, mai ales în ce priveşte eliminările hidro-saline, deoarece masa nefronilor depăşeşte cu mult necesarul pentru asigurarea unei epurări eficiente. Dovada cea mai bună este furnizată de evoluţia sarcinii, fără pericole pentru mamă sau făt, la paciente nefrectomizate unilateral, cu condiţia ca rinichiul restant să fie sănătos şi să fi trecut un interval de timp de la operaţie (obişnuit, 12—18 luni), necesar pentru adaptarea la noile condiţii funcţionale. În situaţiile în care sarcina survine prea repede după exereza renală unilaterală, sau cînd rinichiul restant prezintă leziuni nerecuperabile, care îi compromit funcţionalitatea, sau infecţii cronice pielonefritice, se recomandă evacuarea uterină, deoarece, în caz contrar, pot apărea o serie de complicaţii ca: avort spontan (8%), disgravidii tardive (2,7%) şi chiar decese materne prin uremie sau eclampsie, iar produsul de concepţie este compromis în 15% din cazuri (32).

Sarcina poate surveni însă şi la paciente cu nefropatii cronice, la care nefronii intacţi, suprasolicitaţi, pot realiza o epurare în condiţii obişnuite de viaţă, dar uneori nu pot face faţă necesităţilor crescute impuse de starea de graviditate. Alteori, apariţia unor complicaţii ale sarcinii, şi în special gestozele tardive, provoacă leziuni renale care pot creia pericole grave pentru mamă şi făt. Nu sînt rare nici cazurile în care anumite agresiuni acute, extrem de severe, survenite în timpul sarcinii, alterează funcţionalitatea rinichilor normali, provocînd insuficienţă renală acută. În sfîrşit, infecţiile tractului urinar şi mai ales pielonefritele sînt favorizate de starea de graviditate.

Nefropatiile cronice

Nefropatiile cronice preexistente sarcinii, uneori latente, alteori paucisimptomatice, exercită influenţe variate asupra evoluţiei sarcinii şi, de asemenea, suferă influenţe diferite în timpul stării gravidice. Cunoaşterea prezenţei unor nefropatii cronice sau diagnosticarea lor în timpul sarcinii necesită o investigare funcţională renală minuţioasă şi o dispensarizare şi supraveghere atente, pentru a se putea interveni din timp, deîndată ce apar manifestări care semnalizează agravarea nefropatiei.

Glomerulonefritele cronice, cu evoluţie focală sau difuză, sînt nefropatii a căror cauză, de cele mai multe ori, este necunoscută; deşi uneori se evidenţiază prezenţa în antecedente a unei glomerulonefrite acute poststreptococice, aceasta nu este obligatorie, iar lipsa ei nu exclude diagnosticul. Debutul nefropatiei cronice poate fi lent şi insidios, pacientele rămînînd ani de zile după o nefropatie acută cu proteinurie persistentă şi/sau sediment urinar anormal, sau boala poate debuta acut, uneori chiar printr-o insufucienţă renală acută. Simptomatologia glomerulonefritelor cronice este condiţionată de procentul de nefroni intacţi restanţi, fiind caracterizată prin grade variate de insuficienţă renală, hipertensiune arterială, uneori absentă, alteori severă şi însoţită de leziuni miocardice, proteinurie, care atunci cînd este foarte intensă duce la instalarea sindromului nefrotic, alterări vasculare ale fundului de ochi (spasme arteriale, stază venoasă, edem şi chiar hemoragii retiniene).

Sarcina survine rar la paciente cu glomerulonefrite cronice, frecvența fiind variabilă între 1/1 000 și 1/2 000 de sarcini. Corelațiile dintre sarcină și nefropatia cronică glomerulară depind de gradul de lezare renală, de aceea opiniile diverșilor autori sînt foarte divergente. La gravidele cu forme ușoare sau moderate de glomerulonefrite cronice, normotensive și fără semne de insuficiență renală (azotemie sub 35 mg/100 ml și creatininemie sub 3,5—4 mg/100 ml), sarcina evoluează fără incidente, rinichii prezentînd modificările obișnuite ale sarcinii, caracterizate prin creșteri ale F.Gl. și ale F.P.R.; de asemenea, în aceste situații nu se constată o agravare a evoluției nefropatiei cronice în timpul sarcinii, iar diminuările valorilor *clearance*-urilor, caracteristic pentru ultima etapă a sarcinii, nu reprezintă semnele unei deteriorări renale, ci modificări funcționale obișnuite ale tabloului renal al graviditătii. În schimb, la gravidele cu glomerulonefrite cronice însoțite de hipertensiune arterială și azotemie prognosticul este grav, atît pentru mamă cît și pentru făt. În aceste condiții riscul materno-fetal poate fi corelat cel mai bine cu nivelul tensiunii arteriale, în timp ce proteinuria și edemele nu par a avea vreo semnificație prognostică.

Pericolele care amenință gravidele cu glomerulonefrite cronice severe sînt reprezentate de supraadăugarea unei preeclampsii și de decompensarea renală cu uremie consecutivă; de asemenea, în 80—90% din cazuri se ajunge la pierderea sarcinii, uneori se produce moartea intrauterină a fătului, ca urmare a leziunilor placentare (infarcte, edem), alteori copiii sînt născuți prematur sau subponderali pentru vîrstă.

Sindromul nefrotic are o etiologie multiplă, instalîndu-se ca o complicație în cursul unor nefropatii (glomerulonefritele acute poststreptococice, mai ales forma membranoasă, nefroza lipoidică, tromboza venei renale etc.) sau în cursul unor boli sistemice cu leziuni renale severe, ca de exemplu în infecții (luesul, endocardita bacteriană subacută), intoxicații (cu substanțele mercuriale organice sau anorganice, sărurile de aur și bismut, derivați hidantoinici, penicilina), alergoze (veninurile de albine, polenurile, seroterapia), colagenoze (lupusul eritematos diseminat, periarterita nodoasă, sindromul Goodpasture), neoplasme viscerale și boala Hodkin, diabet zaharat, amiloidoză etc.

Leziunile morfopatologice din sindromul nefrotic constau în alterări structurale ale membranei bazale glomerulare, cu creștere consecutivă a permeabilității pentru proteinele plasmatice și proteinurie obișnuit peste 5 g/24 de ore, hipoalbuminemie, hiperlipidemie, hiper-β-lipoproteinemie și hipercolesterolemie, manifestări de deficit proteic, edeme, rezistență scăzută la infecții, hipercoagulabilitate sanguină etc.

Sindromul nefrotic este denumit pur cînd, în afara manifestărilor menționate anterior, nu se însoțește de hematurie microscopică, hipertensiune arterială și insuficiență renală, iar formele în care sînt prezente și aceste manifestări sînt denumite impure.

Sindromul nefrotic apare rareori în cursul sarcinii, de cele mai multe ori fiind preexistent acesteia. Formele „pure“ nu exercită influențe nocive pentru mamă sau făt și nici nu sînt influențate în sens negativ în timpul sarcinii, cel mult se produce o accentuare a edemelor, fără semnificație patogenică. În schimb, formele „impure“ au un prognostic grav, atît pentru mamă, cît și pentru făt, depinzînd mai ales de cauza sindromului și de gradul insuficienței renale. Riscul preeclampsiei este redus (85), în schimb nu rareori se produce moartea intrauterină a fătului. De aceea se recomandă, mai ales dacă s-au produs deteriorări evidente ale funcţiilor renale, să se practice întreruperea sarcinii.

Nefropatia lupică reprezintă manifestarea cea mai gravă şi cea mai frecventă a lupusului eritematos diseminat, fiind prezentă în 65% din cazuri. Examenele morfopatologice evidenţiază fie o glomerulită, fie o glomerulonefrită (obişnuit de tip membranos), iar simptomatologia renală, uneori limitată doar la hematurie şi edeme, coexistă cu multiple manifestări articulare, cardio-vasculare, gastro-intestinale, pulmonare etc. Diagnosticul nefropatiei lupice, mai ales în cazurile cu manifestări urinare reduse, se bazează pe creşterea nivelului γ-globulinelor serice, a lipidemiei şi colesterolemiei, pe prezenţa factorului antinuclear şi a celulelor lupice, dar diagnosticul de certitudine şi aprecierea leziunilor se pot face doar prin puncţie biopsică renală.

Sarcina poate surveni la paciente cu nefropatie lupică, deoarece L.E.D. apare obişnuit la femei în perioada procreaţiei şi nu afectează fertilitatea. Cu toate acestea, frecvenţa sarcinii la paciente cu L.E.D. este foarte redusă (1/1 660 de sarcini), poate şi din cauză că unele forme monosimptomatice sau incomplete rămîn adesea nediagnosticate (37). Majoritatea autorilor sînt de acord că sarcina exercită influenţe asupra nefropatiei lupice, agravîndu-i evoluţia şi precipitînd apariţia decompensării renale, mai ales în primele 20 de săptămîni de graviditate şi în primele 8 săptămîni *post partum;* dar şi prognosticul sarcinii la paciente cu L.E.D., este rezervat, deoarece în 40—50% din cazuri se produce avort spontan sau moarte perinatală. De aceea, cel puţin pînă la introducerea corticoterapiei în boala lupică, cei mai mulţi autori recomandau întreruperea sarcinii în caz de leziuni lupice renale, exceptînd cazurile în remisiune sau formele incipiente, cu leziuni renale minime. Actualmente, ca urmare a unor tratamente corect aplicate, rezultatele s-au ameliorat semnificativ (Dimbinski şi colab., Signier şi colab. citaţi de 37).

Boala polichistică renală, afecţiune ereditară transmisă ca un caracter autosomal dominant, deşi nu este foarte rară, complică doar rareori evoluţia sarcinii, deoarece obişnuit manifestările sale clinice devin evidente după vîrsta procreaţiei, sau poate şi din cauză că boala trece neobservată deoarece uterul mărit împiedică palparea renală corectă. Influenţa nefropatiei polichistice asupra sarcinii şi conduita terapeutică vor fi condiţionate de gradul de limitare a funcţionalităţii renale, de prezenţa sau absenţa hipertensiunii arteriale şi a infecţiei pielonefritice.

În cazurile în care funcţia renală este bună şi azotemia şi hipertensiunea arterială sînt absente, sarcina evoluează normal; în schimb, prezenţa infecţiei, a azotemiei şi mai ales a hipertensiunii arteriale indică întreruperea terapeutică a sarcinii, deoarece în caz contrar există pericolul preeclampsiei şi al decompensării renale.

Tuberculoza renală a fost întotdeauna o complicaţie rară a sarcinii, grevată însă, pînă la introducerea terapiei antituberculoase moderne, de un prognostic grav, matern şi fetal. Pe un lot de 41 454 de gravide s-a diagnosticat tuberculoza renală în 12 cazuri, dintre care şapte fuseseră nefrectomizate înaintea sarcinii şi trei în timpul sarcinii; deci zece paciente au purtat sarcina avînd un singur rinichi, trei dintre ele avînd în acest timp şi B.K. pozitiv în urină. Pe întreg lotul de 12 gravide cu tuberculoză renală, şapte au născut spontan la termen şi două prin cezariană, două au avortat spontan şi la celelalte două s-a efectuat avort terapeutic. Pe baza acestor rezultate, autorii ajung la concluzia că sarcina nu a agravat evoluţia tuberculozei renale (93), în opoziţie cu alţi autori, care au observat agravări rapide ale evoluţiei tuberculozei renale, în special în ultimele luni ale sarcinii și, care recomandă întreruperea acesteia și nefrectomie, cînd boala este unilaterală. Aceste opinii s-au schimbat radical în ultimii ani, prin introducerea chimioterapiei antituberculoase tuberculoză renală nemaireprezentînd o contraindicație pentru sarcină.

În ceea ce privește pacientele care au suferit o nefrectomie unilaterală pentru tuberculoză renală, se apreciază că pot suporta în condiții perfecte o sarcină, după un interval de doi—patru ani de la operație, dacă între timp nu a survenit afectarea rinichiului restant și dacă acesta s-a adaptat bine și are o funcționalitate adecvată (69).

Gestozele tardive (preeclampsiile)

Manifestările clinice fundamentale ale gestozelor tardive (hipertensiunea arterială, edemele și proteinuria) au atras de mult atenția cercetătorilor asupra rolului rinichilor în patogenia acestei grave complicații a sarcinii, rinichii avînd capacitatea de a elabora factori hipertensivi, de a reține cantități variabile de apă și sare și, în cazul unor leziuni structurale, de a pierde proteine prin urină. Ca urmare a acestor preocupări s-a acumulat un material faptic foarte bogat cu privire la modificările morfopatologice și funcționale renale în gestozele tardive. Deși aceste cercetări au adus contribuții valoroase la înțelegerea unor mecanisme ale GHT, rolul patogenic al rinichilor încă nu a fost lămurit și nu se poate încă spune dacă rinichii intervin ca factor cauzal în producerea gestozelor, sau sînt antrenați, ca o verigă secundară, consecutiv unor multiple și complexe influențe (umorale, hormonale, nervoase, hemodinamice etc.).

Leziunile morfopatologice renale în GHT au fost multă vreme controversate, deoarece diagnosticul clinic al acestor complicații este adesea incert, mai ales la multipare, și ca urmare, leziunile renale datorate hipertensiunii esențiale, sau unor nefropatii cronice, erau atribuite gestozelor. Prin multiplicarea puncțiilor biopsice renale, în special la primipare tinere, au fost precizate leziunile renale ale GHT, cu mici divergențe asupra specificității unor leziuni glomerulare, astfel încît actualmente, în marea majoritate a cazurilor, examenul morfopatologic renal permite stabilirea diagnosticului (85).

La prima vedere leziunile renale din gestozele tardive diferă de cele prezente în alte organe, fiind caracterizate prin leziuni ale arteriolelor precapilare, cu necroză hemoragică, tromboze și depuneri fibrinoase. Leziunile predomină la nivel glomerular și arteriolar în timp ce tubii prezintă doar modificări reduse.

Glomerulii măriți de volum, adesea proeminînd chiar în lumenul tubilor proximali, sînt relativ ischemici, din cauza tumefierii atît a celulelor endoteliale, cît și a celor ale epiteliului capsular. Dimensiunile capilarelor glomerulare sînt variabile de la un glomerul la altul și chiar de la o ansă la alta, unele capilare fiind dilatate, dar majoritatea fiind îngustate sau chiar complet obstruate. Celulele endoteliale depun în interior și sub ele un material electronodens, cu aspect fibrilar, considerat a fi rezultatul captării și depozitării de substanțe circulante de către aceste celule dotate cu activitate fagocitară. Acest material, prezent nu numai în capilare dar și în intima arteriolelor aferente, este de natură proteică și conține diverse fracțiuni proteice, între care și fibrinogen, dar nu și imunoglobuline și complement (88). Celulele intercapilare (mezangiale), după unii autori (31), s-ar lărgi sau ar emite prelungiri între endoteliu și membrana bazală, după alţii (86), prezintă doar un grad redus de proliferare şi tumefiere. Spaţiul glomerular, mult redus, conţine resturi granulare sau un lichid albuminos eozinofil, uneori existînd chiar bride fine între glomusul vascular şi capsula Bowman.

Unii autori (35) pun la îndoială specificitatea leziunilor glomerulare (endotelioza capilară, mezangioza şi depozitele fibrinoase intra- şi subendoteliale) pentru diagnosticul gestozelor, deoarece au găsit leziuni asemănătoare, separate sau asociate, cu o frecvenţă mare şi aproximativ egală în preeclampsii severe şi moderate, în preeclampsii „supraadăugate“ pe hipertensiuni cronice, în hipertensiuni esenţiale necomplicate şi în nefropatii primare. Cercetări efectuate prin puncţii biopsice renale pe un lot de 152 de multipare cu hipertensiune arterială cronică, cu diagnostic de preeclampsie „supraadăugată“, au pus în evidenţă prezenţa leziunilor glomerulare caracteristice pentru preeclampsie doar în 14% din cazuri, în timp ce pe un lot de 62 de primipare cu diagnostic clinic de preeclampsie, în 26% din cazuri leziunile morfopatologice erau de nefropatie cronică şi în 71% erau leziuni glomerulare caracteristice pentru preeclampsie (68).

Tubii nu prezintă leziuni degenerative, ci doar modificări nespecifice, constînd din granularitate, vacuolizare şi încărcare lipidică. Lumenul tubular, uneori dilatat, conţine adesea un material albuminos, iar în tubii contorţi distali şi în cei colectori se găsesc de obicei cilindri, majoritatea albuminoşi, uneori hemoglobinici. Celulele ansei Henle şi ale ramurii sale ascendente prezintă leziuni degenerative severe, cu picnoză şi fragmentarea nucleilor şi tumefierea şi vacuolizarea citoplasmei (3). Severitatea acestor leziuni depinde de nivelul uricemiei, la fel ca la pacienţii cu gută.

Aparatul juxtaglomerular este hipertrofiat, cu celule tumefiate, degranulate şi vacuolizate (3, 85), probabil ca urmare a restricţiei aportului sodat (5). În schimb, celulele din *macula densa* sînt în general mici, atrofice şi inactive.

Vasele sanguine arteriolare prezintă pereţii îngroşaţi, atît prin edem, cît şi prin hipertrofie, ceea ce are ca rezultat diminuarea lumenului lor.

Majoritarea leziunilor renale dispar dacă pacienta supravieţuieşte cîtva timp după episodul eclampsic şi mai ales dacă a primit diuretice. Excepţie fac numai îngroşările parţiale ale membranei bazale glomerulare şi agravarea fibrozei pereţilor arteriolari şi arteriali, care predomină la pacientele care au prezentat forme severe de preeclampsie precoce, netratate cel puţin două săptămîni şi care au avut la bază o boală hipertonică cronică (85). Cercetări mai recente (26) au demonstrat în preeclampsie existenţa a două tipuri de leziuni renale şi anume leziunile predominant glomerulare, care au tendinţă la vindecare, şi modificări arteriolare care persistă, fiind corelate cu o incidenţă crescută a hipertensiunii recurente şi permanente (62% dintre eclamptice au prezentat recurenţe hipertensive şi 19 % au făcut ulterior o hipertensiune stabilă).

Leziunile morfopatologice menţionate au ca rezultat producerea unor alterări funcţionale renale complexe. Multă vreme rezultatele investigaţiilor funcţionale renale în gestoze au fost greşit interpretate, deoarece erau raportate la valorile medii de la negravide şi nu se ţinea seama de modificările funcţionale renale produse de poziţia gravidei în timpul determinării diverselor teste. De aceea, primele cercetări asupra fluxului plasmatic renal (determinat prin *clearance*-ul la Diodrast sau la PAH) şi asupra filtrării glomerulare (determinată prin *clearance*-ul la inulină), efectuate de Chesley şi colab., în 1940, nu au arătat în GHT diferenţe semnificative faţă de valorile obţinute la femei negravide şi la gravidele normale aproape de termen, cel mult o dispersie mai mare a limitelor maxime. Cercetări ulterioare, efectuate pe gravide în decubit lateral, au demonstrat că rezultatele sînt denaturate de poziţia pacientei, mai ales că gestozele sînt mai frecvente la primipare la care şi modificările hemodinamice produse de decubitul dorsal sînt mai intense. Cercetări mai recente (19), efectuate pe primipare cu gestoze instalate aparent acut, în decubit lateral în timpul efectuării *clearance*-urilor, au arătat că atît F.P.R. cît şi F.Gl. sînt diminuate, *clearance*-ul la PAH fiind de 755 ml/min. şi cel la inulină de 170 ml/min. Aceste medii sînt cu 20% şi, respectiv cu 33% mai mici decît cele obţinute la martore normale. Diminuările F.P.R. şi ale F.Gl. sînt aproape egale la gravidele normale şi la cele cu gestoze, cînd determinările sînt efectuate în decubit dorsal, dovedind că efectul postural este virtual identic la ambele loturi.

Eliminările urinare ale produşilor de catabolism azotat (uree, creatinină, acid uric) sînt de asemenea alterate la gestozice. *Clearance*-ul acidului uric este diminuat la gravidele cu preeclampsie cu 20—30%, aproape proporţional cu scăderea *clearance*-ului inulinic, care este de 32%.

În condiţii fiziologice, *clearance*-ul maxim al ureei este de aproximativ 55—60% din cel al inulinei, deficitul fiind consecinţa retroresorbţiei pasive a ureei din filtratul glomerular. În leziuni renale raportul creşte pe măsură ce scade *clearance*-ul inulinic, în cazuri de lezare gravă renală *clearance*-ul ureei putînd ajunge pînă la 90% din valoarea filtratului glomerular, probabil ca urmare a diminuării reabsorbţiei apei în tubii proximali, care se repercutează negativ şi asupra retrodifuziei ureei. *Clearance*-ul creatininei endogene, mult studiat deoarece poate fi efectuat cu uşurinţă, are variaţii asemănătoare, dar nu identice, cu cel al inulinei. Determinarea raportului *clearance*-urilor creatininei endogene şi inulinei în timpul sarcinii a demonstrat mari variaţii, cuprinse între 0,50—1,42 (88). În caz de leziuni renale, raportul *clearance*-urilor (Cl_{cr}/Cl_{in}) creşte progresiv, deoarece *clearance*-ul inulinei scade, în timp ce cel al creatininei aparent creşte, pentru că pe măsura creşterii creatininemiei, substanţa începe să fie secretată de tubi. În aceste condiţii bineînţeles că *clearance*-ul cretininei endogene nu mai reprezintă un indice al filtrării glomerulare. *Clearance*-ul uraţilor la gravidele cu preeclampsie este în medie cu 31% mai mic comparativ cu media de la gravidele normale (84), diminuare explicată prin scăderea filtrării glomerulare, deşi aceasta este scăzută doar cu 20%. Alţi autori (22), determinînd simultan *clearance*-urile inulinei, ureei şi uraţilor, au găsit la gravidele cu preeclampsie *ante partum* scăderi ale *clearance*-urilor inulinei şi ureei de 25% şi ale uraţilor de 50%, iar raportul *clearance*-urilor uraţi / inulină la gravidele normale *ante partum* a fost de 0,125 şi *post partum* de 0,12, în timp ce la pacientele cu preeclampsie valorile au fost normale în *post partum* şi doar de 0,08 *ante partum*. Aceste rezultate demonstrează că la gravidele cu preeclampsie *clearance*-ul uraţilor este intens diminuat, probabil ca urmare a creşterii capacităţii tubulare de a-i reabsorbi din filtratul glomerular, poate din cauza creşterii lactacidemiei, lactatul fiind un puternic inhibitor al excreţiei renale de uraţi. Această modificare renală explică hiperuricemia prezentă constant la gravidele cu preeclampsie.

Eliminările hidro-saline la gestozice au preocupat pe mulţi cercetători, deoarece acumulările hidro-saline şi edemele constituie unul dintre semnele fundamentale ale trepiedului gestozic, iar reducerea edemelor coincide cu regresiunea bolii. Pînă de curînd majoritatea autorilor acceptau opinia că gravidele preeclamptice rețin apa, această tulburare fiind consecința, fie a unui aport excesiv de sodiu, fie a incapacității renale de a excreta acest ion. Orice sarcină se însoțește de retenție hidro-salină, dar în sarcinile cu gestoză acest proces ar fi excesiv de intens. Deoarece creșterea în greutate a gravidelor este datorată în cea mai mare parte apei și grăsimilor, unii autori au încercat să stabilească anumite corelații între creșterea exagerată în greutate și frecvența gestozelor. Pe loturi mari de gravide investigate s-a ajuns însă la concluzia că incidența cea mai mare a gestozelor se găsește la gravidele care prezintă creșteri normale în greutate și nu la grupul cu creșteri ponderale exagerate (34, 18), iar la pacientele cu eclampsie, creșterile în greutate au fost mai mici, comparativ cu cele de la gravidele normale sau cu preeclampsie. Dealtfel este dificil să se stabilească corelații între cîștigul ponderal și retenția de apă, deoarece se pare că, la preeclamptice cel puțin, grăsimea reprezintă componentul principal al creșterii în greutate.

Alți autori, prin testele de diluție-concentrație (Volhard) și prin testul de concentrare (Fishberg), au demonstrat că la gravidele cu gestoze greutatea specifică urinară este mai mare, tulburare care a fost atribuită nu scăderii capacității de concentrare urinară consecutivă leziunilor renale, ci multiplelor influențe extrarenale care acționează în cursul evoluției gestozelor.

Studiul eliminărilor urinare de sodiu la gravide a inițiat mai multe lucrări decît studiul oricărei alte substanțe, poate cu excepția apei, și cu toate acestea problema nu este încă elucidată, nici în sarcina normală și nici în gestoze. Cantitatea de sodiu eliminată prin urină în timpul gravidității este rezultatul unui nou echilibru care se stabilește între factorii care stimulează natriureza și cei care se opun ei (a se vedea și capitolul intitulat „Echilibrul hidro-salin"). La gravidele cu preeclampsie unii dintre factorii care favorizează excreția renală de sodiu la gravidele normale sînt inversați, și anume: filtrarea glomerulară este deprimată, rezistența vasculară renală este crescută, fluxul plasmatic prin capilarele peritubulare este redus, volumul plasmatic este diminuat etc. Ca urmare, ar trebui să se producă o retenție intensă de sodiu, dacă nu ar interveni o serie de influențe moderatoare, printre care: diminuarea secreției de aldosteron, menținerea secreției progesteronice, scăderea presiunii oncotice a plasmei etc. Cu toate acestea, echilibrul normal este deviat spre retenție sodată și, ca urmare, eliminările de sodiu sînt mai scăzute la gravidele cu gestoze, comparativ cu gravidele normale. Astfel, la gravidele cu eclampsie concentrația urinară medie de NaCl a fost de 0,185/100 ml, iar la cele cu preeclampsie de 0,169/100 ml (27); de asemenea, pacientele cu gestoză excretă mai lent cantitățile crescute de NaCl perfuzate, concentrația NaCl în urină fiind mult mai redusă decît la gravidele normale. Explicația dată acestor alterări ale excreției renale a sodiului este că la pacientele cu gestoză sarcina de sodiu filtrată este diminuată, ca urmare a scăderii filtrării glomerulare, iar reabsorbția de sodiu este mai intensă, ca rezultat al influențelor complexe menționate anterior.

Cercetări mai recente contestă aceste date clasice, susținînd că diminuarea excreției urinare de sodiu la preeclamptice poate fi expresia unei depleții sodate. În sprijinul acestei ipoteze vin cercetările care arată că, după o perioadă de 10—12 zile cu un aport zilnic de 120 m Eq Na, la administrarea unei cantități de 25 g Na eliminările urinare au fost similare la gravide normale, preeclamptice și cu glomerulonefrite (83); de asemenea, nu s-au putut demonstra diferențe în reabsorbţia tubulară a apei sau a sodiului între gravidele normale şi cele preeclamptice (4). Ca urmare a acestor rezultate unii autori (85) ajung la concluzia că restricţia aportului de sare la gravidele cu preeclampsie nu este necesară, ci chiar dăunătoare, deoarece diminuează volemia şi consecutiv fluxul sanguin utero-placentar, glomerular etc. Într-un studiu efectuat pe 1 019 gravide normale, cărora li s-a adăugat un exces de sare în dietă, frecvenţa disgravidiei, a edemelor, a morţilor perinatale şi a hemoragiilor în timpul sarcinii a fost mai mică, în comparaţie cu un grup de 1 000 de gravide cărora li s-a redus aportul alimentar de sodiu (80). Alte studii recente arată că la pacientele internate cu preeclampsie dieta cu cantităţi obişnuite de sodiu nu pare a influenţa negativ evoluţia bolii (15, 71); de asemenea, nu s-au adus încă dovezi concludente că administrarea diureticelor tiazidice ar avea efecte utile în terapia gestozelor. Ca urmare, unii autori recomandă ca la pacientele cu gestoze să se menţină un regim alimentar hiperproteic, hipervitaminozic şi un aport de sare crescut, sau cel puţin nediminuat, excepţie făcînd doar gravidele cu valvulopatii; de asemenea, se recomandă restricţia utilizării diureticelor hipotensive, care par justificate numai cînd presiunea sanguină depăşeşte 180/120 mm Hg, deoarece în aceste condiţii există riscul unor accidente vasculare cerebrale sau a insuficienţei ventriculare stîngi (85).

Insuficienţa renală acută

Insuficienţa renală acută (I.R.A.) reprezintă una dintre cele mai grave complicaţii ale gravidităţii, care, pînă la introducerea metodelor de dializă extrarenală, era grevată de o mortalitate foarte ridicată.

Statisticile arată că aproximativ o treime din pacienţii care se internează în centrele care tratează I.R.A. provin din servicii obstetricale. Acest fapt este consecinţa unor multipli agenţi etiologici, care, acţionînd în timpul gravidităţii sau al naşterii, pot precipita acest sindrom. Dintre aceşti factori menţionăm în special: substanţele toxice, mai ales cele abortive (săruri de mercur şi de plumb, dietilenglicol, tetraclorură de carbon etc.), hemoragiile obstetricale de diverse cauze, infecţiile grave *post abortum* sau *post partum*, gestozele tardive severe, transfuziile de sînge incompatibil, unele nefropatii (glomerulonefritele acute, necroza papilară) etc.

Clasificarea etiologică a I.R.A. în prerenală şi postrenală, acceptată actualmente de cei mai mulţi autori, pentru că permite o înţelegere mai bună a mecanismelor patogenice şi aplicarea unui tratament corect, este utilă şi pentru cazurile observate la gravide şi parturiente.

I.R.A. prerenală, forma cea mai frecventă, este consecinţa unor hipovolemii acute grave prin hemoragii (avort incomplet, *abruptio placentae*, apoplexie utero-placentară, *placenta praevia*, ruptură uterină, atonie uterină *post partum* etc.), prin pierderi importante de lichide electrolitice digestive (vărsături incoercibile, diaree profuze, aspiraţii prelungite gastro-intestinale etc.), renale (coma diabetică, insuficienţa corticosuprarenaliană acută în lăuzie etc.) sau cutanate (transpiraţii profuze), prin infecţii grave (avort septic, amniotită, infecţie puerperală, pielonefrite etc.), prin insuficienţă cardiacă, hepatică etc.

I.R.A. renală poate fi consecinţa unor nefropatii prealabile sarcinii sau a persistenţei unei I.R.A. prerenale „renalizate", dar se poate instala şi ca urmare a unor factori etiologici care alterează specific nefronii, ca de exemplu substanţe toxice care se elimină predominant prin urină, unele medicamente (tetraciclina, sulfamidele), disgravidiile severe din ultimul trimestru, reacţiile alergice, colagenozele sistemice, purpura trombocitopenică, traumele renale grave, hemoragiile asociate cu un sindrom de coagulare intravasculară diseminată, hemolizele masive, toxine ipotetice eliberate din ţesuturile lezate, în special din uter şi placentă etc.

I.R.A. postrenală este datorată obstruării sau lezării căilor excretoare urinare prin: ligaturi sau leziuni ureterale în timpul operaţiilor cezariene, mai ales în cele extraperitoneale paravezicale, extinderea unor rupturi uterine, traume explozive ale segmentului inferior al uterului, prezenţa de calculi sau cheaguri sanguine care obstruează ureterele, lacerații vezicale consecutive unor naşteri traumatice (mai ales după aplicarea unui forceps înalt la strîmtoarea superioară, extracţia fetală, embriotomie), necroză de decubit ca urmare a prelungirii exagerate a stadiului al II-lea, imposibilitatea evacuării vezicale, obstrucţia colului vezical, obstrucţia unui cateter etc.

De cele mai multe ori, I.R.A. nu este consecinţa acţiunii unui singur factor etiologic, ci a asocierii, în variate combinaţii, a mai multor factori.

În funcţie de gravitatea consecinţelor renale ale acţiunii agenţilor etiologici menţionaţi anterior, I.R.A. poate fi funcţională sau organică.

I.R.A. funcţională este caracterizată prin alterări ale funcţionalităţii renale, manifestate prin oligo-anurie relativă sau absolută, însoţită de azotemie, în general moderată, tulburări care dispar după înlăturarea cauzei determinante şi corectarea efectelor ei. Substratul formelor funcţionale de I.R.A. se presupune că ar fi constituit de leziuni minime structurale compensabile. Denumirea de I.R.A. funcţională ar trebui să înglobeze toate formele reversibile de I.R.A., deoarece, indiferent de cauza sindromului, în orice I.R.A. există la începutul evoluţiei o fază funcţională, potenţial reversibilă. Obişnuit însă se utilizează termenul de I.R.A. funcţională doar pentru acele forme care se datorează unor factori ce acţionează prerenal, situaţii în care, cel puţin la început, parenchimul renal nu este alterat. Evoluţia unei I.R.A. funcţionale se face uneori spre vindecare şi reluare rapidă a activităţii funcţionale renale, iar alteori, ca urmare a instalării unor leziuni morfopatologice ale nefronilor, rinichii îşi pierd progresiv capacitatea de concentrare şi se ajunge la o I.R.A. organică (91).

I.R.A. organică este caracterizată prin prezenţa de leziuni structurale ale nefronilor, care, în funcţie de extinderea şi gravitatea lor, realizează necroza tubulară acută sau necroza corticală renală.

Necroza tubulară acută datorată fie acţiunii unor toxine sau toxice, fie mai ales ischemiei renale severe, la examenul morfopatologic renal prezintă glomeruli normali, dar ischemici, concomitent cu variate leziuni tubulare. Tubii contorţi proximali, mai puţin lezaţi comparativ cu cei distali, pot fi dilataţi şi cu leziuni epiteliale însoţite de procese regenerative, ansele Henle sînt uşor lezate, iar tubii contorţi distali au adesea epiteliul necrozat. În cazurile în care agentul cauzal a fost o substanţă toxică, leziunile predomină la nivelul epiteliului tubular şi nu se extind şi la membrana bazală, în timp ce atunci cînd insuficienţa renală acută s-a instalat ca urmare a unei grave ischemii, leziunile epiteliului tubular sînt diseminate, dar se însoţesc şi de necroze cu rupturi ale membranei bazale tubulare (*tubulorhexis*), care permit scurgerea urinii în ţesutul interstiţial. Dacă membrana bazală nu este afectată, celulele epiteliului tubular încep să se regenereze după trei-patru zile şi se refac în 10—14 zile, în timp ce în cazurile în care este necrozată şi membrana bazală, leziunile sînt ireversibile. Manifestările clinice ale I.R.A. prin necroză tubulară acută constau în oligoanurie (volumul urinar zilnic sub 400 ml), urini cu o greutate specifică mare în formele prerenale şi diminuată pînă la aceea a filtratului glomerular în formele renale, cu cantităţi crescute de sodiu, dar cu o concentraţie ureică ce nu o depăşeşte decît de două-cinci ori pe cea plasmatică, adesea cu proteinurie şi cu pigmenţi heminici. Concomitent cu diminuarea eliminărilor urinare de cataboliţi azotaţi creşte concentraţia lor sanguină, în cazul absenţei funcţiei renale la femei ureea serică creşte zilnic cu 10—20 mg/100 ml, iar creatinina cu 1—2 mg/100 ml, aceste creşteri fiind mult mai importante cînd catabolismul proteic este intensificat (*post partum*, prin involuţia uterină, postoperator, în infecţii grave febrile etc.) S-au descris şi I.R.A. prin necroză tubulară acută, în care debitul urinar nu scade sub 1 000 ml, şi, cu toate acestea, capacitatea renală de epurare a organismului de cataboliţi proteici este insuficientă şi, ca urmare, concentraţia sanguină a acestora creşte progresiv.

Evoluţia unei I.R.A. prin tubulonecroză acută se face în patru faze, şi anume: o fază iniţială, care urmează imediat agresiunii şi este caracterizată prin manifestările unui şoc sever, o fază oligoanurică, ce durează cîteva zile, o fază diuretică, precoce, în care debitul urinar creşte frecvent, depăşind 1 000 ml, dar retenţia de uree şi creatinină încă persistă şi, în final, o fază diuretică tardivă, extinsă pe luni de zile, în care funcţionalitatea renală se recuperează progresiv. Dacă rinichiul era normal anterior agresiunii, recuperarea funcţiilor renale va fi totală, în schimb dacă agresiunea şocogenă s-a suprapus pe un rinichi cu nefroscleroză arteriolară preexistentă se poate ajunge chiar la necroză corticală renală bilaterală, ireversibilă. Mortalitatea produsă prin necroză tubulară acută este variabilă, după autori, între 25 şi 50% (76, 5) jumătate dintre cazurile letale fiind datorate tulburărilor hidro-electrolitice severe apărute în faza diuretică.

Mecanismele de producere a I.R.A. prin necroză tubulară acută sînt încă incomplet elucidate. Autorii clasici atribuie oligoanuria reducerii F.Gl., ca urmare a ischemiei renale prin spasm al arteriolei aferente glomerulare. Dar cercetări recente arată că irigaţia corticală este mult diminuată, dar nu în aşa măsură încît să sisteze F.Gl. Alţi autori au susţinut ipoteza blocării mecanice a tubilor prin cilindri, detritusuri celulare sau edem. Dar cercetările morfopatologice au arătat că nu există întotdeauna asemenea obstacole şi că doar unii nefroni corticali sînt destinşi, iar alţii sînt colabaţi. S-a mai susţinut că filtratul glomerular părăseşte tubul prin ariile de *tubulorhexis* sau prin zonele în care există leziuni epiteliale şi ale membranei bazale tubulare, deoarece prin micropuncţii efectuate la diverse niveluri ale nefronului, la animale cu I.R.A. *clearance*-ul inulinic, normal aproape de glomerul scade marcat şi progresiv de-a lungul tubului, indicînd că inulina părăseşte tubul datorită permeabilităţii tubulare crescute. Probabil că de cele mai multe ori intervin toate mecanismele menţionate, cu o pondere diferită în diversele tipuri etiologice de I.R.A.

Necroza corticală bilaterală este o complicaţie foarte rară, cele mai multe cazuri descrise fiind asociate patologiei obstreticale şi fiind provocate în peste 80% din cazuri de decolarea prematură a placentei normal inserate cu aplopexie utero-placentară, iar în rest de disgravidiile tardive (adeseori cauze ale decolării placentare), hemoragiile grave *(placenta praevia)*, şocul septic *post partum*. Frecvenţa necrozei corticale bilaterale creşte cu paritatea, fiind de 19% la primipare şi 49% la cele cu peste cinci sarcini în antecedente (5); de asemenea, frecvenţa creşte cu vîrsta gravidei şi cu durata sarcinii (29).

Leziunile morfopatologice în necroza corticală renală pot fi focale, minore, diseminate şi masive (87). Forma focală este caracterizată prin zone diseminate de necroză, cu un diametru pînă la 0,5 mm, iar forma minoră prin zone de necroză corticală de 2—3mm, în forma diseminată este necrozat 1/3—2/3 din ţesutul cortical şi, în sfîrşit, în forma masivă necroza cuprinde aproape întreg cortexul renal, cu excepţia cîtorva nefroni juxtamedulari sau subcapsulari. Prognosticul matern este condiţionat de extensia necrozei, în schimb mortalitatea fetală este de 100%. Leziunea principală histologică este o necroză de coagulare a elementelor vasculare şi tubulare iar arterele, arteriolele şi glomerulii sînt trombozaţi (43).

Mecanismele de producere a necrozei corticale bilaterale sînt încă insuficient lămurite. Unii autori (87) susţin că iniţial se produce un spasm la nivel glomerular (probabil declanşat de celulele mezangiale), urmat de relaxare şi reluarea circulaţiei, care limitează leziunile tubulare. Revenirea vasospasmului pe arterele interlobulare pe o perioadă de cîteva ore, este urmată de necroza sistemului arterial renal periferic, cu trombozarea arterelor necrozate. Dacă toţi autorii admit că procesul este consecinţa unei ischemii renale, în schimb nu s-a căzut de acord asupra cauzei vasospasmului renal. Prin injectarea de toxină stafilococică intravenos la iepuri s-au putut reproduce leziuni renale asemănătoare, dar nu a putut fi evidenţiată existenţa unei vasoconstricţii primare a vaselor renale, ci doar o paralizie primară, dilataţie şi necroza arterelor intrarenale S-a mai arătat că în tumorile carcinoide se produc necroze corticale focale, iar injecţia de serotonină la şobolani realizează leziuni renale asemănătoare (45). Prezenţa unor trombi fibrinoşi în rinichi, ficat, splină şi hipofiză într-o serie de complicaţii ale sarcinii, ca gestozele tardive, necroza corticală renală şi necroza pituitară, a fost atribuită unui fenomen Sannarelli-Schwartzmann. După cum se ştie, necroza corticală renală — principala leziune a fenomenului Schwartzmann— pentru a fi produsă, necesită o dublă administrare de antigen, în timp ce în perioada de gestaţie sau după administrarea unor doze mari de corticoizi, leziunea renală se produce după o singură injecţie de antigen. Femeia gravidă este considerată, deci, ca presensibilizată şi, ca urmare, poate face această complicaţie. Poate că mai corect ar fi să se admită originea multietiologică a necrozei corticale renale (76).

Infecţiile tractului urinar

Infecţiile tractului urinar în timpul sarcinii şi în *post partum* reprezintă complicaţii importante, prin consecinţele lor, asupra mamei şi mai ales asupra fătului. Avînd o frecvenţă cuprinsă între 4 şi 10% din totalul sarcinilor, dacă se apreciază global atît formele simptomatice cît şi cele asimptomatice, şi de 2—4% dacă se apreciază doar formele manifeste clinic, infecţiile tractului urinar ridică importante probleme pentru obstetrician, legate de corelaţiile dintre bacteriurie şi pielonefrita gravidică şi, mai ales, dintre bacteriurie şi anumite complicaţii ale sarcinii.

Bacteriuria, definită prin prezenţa a peste 100 000 germeni/ml urină recoltată prin cateterism sau din mijlocul jetului urinar în timpul micţiunii, uneori însoţită de manifestări clinice de infecţie urinară (polakiurie, disurie, dureri în flancuri, febră etc.) alteori asimptomatică, a fost decelată la gravide cu o frecvenţă de 2—10%(5). Incidenţa bacteriuriei depinde de condiţiile socio-economice, vîrsta gravidei, paritate, prezenţa unor boli (diabet, anemie, siclemie şi, probabil, hipertensiune arterială). Bacteriuria este uneori anterioară sarcinii, alteori se instalează în stadiile precoce ale sarcinii, dar dacă la un prim examen urocultura a fost negativă, doar sub 1,5% din gravide vor face o infecţie în lunile următoare. Germenii cauzali ai infecţiilor tractului urinar la gravide sînt reprezentaţi în 75—90% din cazuri de *Escherichia coli* şi restul de proteus, aerobacter, stafilococul piogen, enterococ, piocianic etc.

Importanţa patogenică a bacteriuriei, în special a celei asimptomatice, a fost reconsiderată ca urmare a studiilor care au demonstrat că aproximativ 30—40% din gravidele cu bacteriurie asimptomatică fac în cursul sarcinii sau al perioadei puerperale infecţii urinare acute manifeste, în special pielonefrite, iar eradicarea bacteriuriei printr-un tratament antibiotic adecvat reduce substanţial frecvenţa acestor complicaţii. În schimb, corelaţiile dintre bacteriurie şi naşterea prematură, susţinute de mulţi autori (55), nu au fost confirmate. Astfel, pe un lot de 95 de gravide cu bacteriurie netratată, incidenţa naşterilor premature a fost de 27%, în timp ce pe un lot de 84 de gravide cu bacteriurii tratate cu antibiotice s-au produs naşteri premature doar în 7% din cazuri, iar frecvenţa morţii fetale perinatale, de 14% în primul lot, a fost 0 în cel de al doilea lot (55). Alţi autori, însă, pe 176 de gravide cu bacteriurie asimptomatică persistentă au găsit o frecvenţă a prematurităţii de 18% şi la un grup tratat cu antibiotice frecvenţa a fost de 12% (97). S-au adus dovezi că gravidele cu bacteriurie nasc mai frecvent copii cu o greutate subnormală, iar tratamentul aplicat gravidelor cu bacteriurie scade frecvenţa nou-născuţilor subponderali (8). Afirmaţia că bacteriuria în timpul gravidităţii ar mări frecvenţa bolii hipertonice, a anemiilor sau a gestozelor tardive nu a fost confirmată. Pericolele la care sînt expuse gravidele cu bacteriurie necesită, deci, diagnosticarea lor şi aplicarea unui tratament antibiotic adecvat, aceasta cu atît mai mult cu cît s-a arătat că un mare număr dintre gravidele cu bacteriurie asimptomatică prezintă leziuni renale (56). Astfel, prin urografii efectuate în *post partum*, la paciente cu bacteriurie în timpul sarcinii, s-au evidenţiat, la jumătate dintre ele, diverse leziuni reno-pielo-ureterale (pielonefrite cronice, leziuni obstructive, anomalii congenitale ale tractului urinar etc.), precum şi alterări funcţionale renale (64, 73). De aceea, s-a afirmat că bacteriuria în timpul sarcinii este adeseori o manifestare a unei nefropatii cronice care ar fi răspunzătoare de frecvenţa crescută a naşterilor premature şi a morţilor perinatale, de hipertensiune, anemie şi gestoze. Aşa se explică de altfel şi eşecul antibioterapiei de a diminua frecvenţa prematurităţii şi a celorlalte complicaţii observate la gravidele cu bacteriurie, chiar în condiţiile în care bacteriuria a fost eradicată (56).

Pielonefritele acute, infecţii bacteriene care cuprind atît bazinetul şi caliciile, cît şi parenchimul renal, reprezintă una dintre cele mai obişnuite complicaţii medicale ale sarcinii. Frecvenţa lor variază după autori între 1—2,5%, cu o repartiţie aproape egală în timpul sarcinii şi în perioada postnatală. În timpul sarcinii pielonefritele acute sînt prezente mai ales în cea de a doua jumătate; pe un studiu efectuat pe 98 de cazuri, trei au fost diagnosticate în primul trimestru, 35 în cel de al doilea şi 60 în ultimul trimestru de sarcină (70). Cel mai des pielonefritele acute de sarcină sînt bilaterale, iar în cazul cînd sînt unilaterale, ele predomină de partea dreaptă.

Pielonefritele acute pot fi consecinţa unor infecţii descendente, fie, mult mai frecvent, a extinderii ascendente a unor infecţii ale căilor urinare inferioare prin progresiune directă sau prin limfaticele periureterale. Germenii cauzali, în peste 90% din cazuri, sînt reprezentaţi de *Escherichia coli*, dar s-au mai izolat și stafilococi, enterococi, pseudomonas, fungi și levuri (57).

Manifestările clinice de cele mai multe ori au un debut acut și constau din frisoane, febră, grețuri, vărsături, dureri sau o senzație de tensiune în lombe, disurie, polakiurie, iar sedimentul urinar evidențiază hematurie, piurie și bacteriurie, predominant cu germeni gram negativi. Mai frecvent, simptomatologia este atipică sau chiar lipsește, ceea ce creiază dificultăți de diagnostic. Leziunile morfopatologice constau din congestie și edem al bazinetului și a caliciilor și, mai tîrziu, extinderea inflamației la parenchimul renal, cu formarea unor abcese corticale care distrug tubii, dar nu și elementele vasculare și glomerulii, uneori ajungîndu-se pînă la distrugerea unei întregi papile.

Producerea pielonefritelor acute este favorizată la gravide de anumiți factori care permit multiplicarea activă a germenilor în tractul urinar. Dintre acești factori favorizanți mai importanți sînt:

— modificările fiziologice ale tractului urinar, descrise la începutul capitolului, care constau în dilatație pieloureterală (hidronefroza de sarcină), scăderea tonusului și peristaltismului ureteral, cu stază urinară consecutivă; de asemenea, vezica urinară în timpul sarcinii are o capacitate crescută și este mai puțin sensibilă la distensie, ceea ce are ca urmare supradistensia, golirea incompletă și existența reziduului vezical. Staza urinară reprezintă un mediu care favorizează dezvoltarea bacteriilor;

— bacteriuria, descrisă pe larg anterior, este un alt factor favorizant al pielonefritei acute. Dacă în mod normal urina este sterilă, la gravide s-a demonstrat prezența bacteriuriei într-un procent variabil, pînă la 10% din cazuri, iar asocierea bacteriuriei cu pielonefritele acute nu pare a fi o simplă coincidență. Astfel, un studiu efectuat pe 1 282 de paciente cu bacteriurie a arătat că în timpul unei sarcini ulterioare 30% au făcut infecții urinare manifeste, în timp ce din 13 686 de paciente fără bacteriurie au prezentat infecții urinare numai 1,8% (97). Tratamentul adecvat al bacteriuriei asimptomatice, pe 311 paciente, a scăzut frecvența pielonefritei la 2,6%, în timp ce pe un lot comparativ de 302 gravide netratate pielonefrita a apărut în 23% din cazuri. Deși bacteriuria a fost decelată la un examen precedent doar la 19,1% din gravidele cu o infecție urinară acută (61), importanța bacteriuriei în patogenia pielonefritelor acute pare astăzi unanim recunoscută;

— manevrele instrumentale și explorările endoscopice reprezintă deseori factori favorizanți ai pielonefritelor acute, mai ales ca urmare a unor infecții vezicale căpătate cu ocazia sarcinilor precedente. Cateterizarea vezicii sau plasarea unui cateter *à demeure* poate infecta vezica; astfel, după un singur cateterism vezical apare bacteriurie în 2—6% din cazuri, iar un cateter vezical lăsat *à demeure* peste 72 de ore produce constant bacteriurie.

Pielonefritele cronice reprezintă entități clinice frecvente, cu o simptomatologie variată și cu o etiopatogenie încă insuficient lămurită. Boala poate să nu determine manifestări din partea tractului urinar sau simptomatologia urinară să fie săracă, în schimb, să determine manifestări generale (oboseală, anemie, grețuri și vărsături, pierdere în greutate, dispnee, tulburări vizuale, cefalee, polidipsie și poliurie), atribuabile insuficienței renale cronice și/sau hipertensiunii arteriale. Rinichii își pierd progresiv capacitatea de concentrare a urinii, disproporționat față de scăderea filtrării glomerulare, se produce retenție de uree în grade variate, urina conține un număr variabil de piocite, hematii și cilindri de puroi, urocultura este uneori pozitivă, pielografiile au aspect relativ normal, iar urografiile arată dilataţii caliceale sau importante variaţii ale dimensiunilor renale. Leziunile morfopatologice sînt variate, depinzînd de gradul inflamaţiei active, frecvenţa episoadelor inflamatorii precedente, durata bolii şi severitatea hipertensiunii. Leziunile obişnuite constau în zone neregulate de parenchim cicatriceal, cu glomeruli sclerozaţi şi tubi dilataţi cu cilindri coloizi, sau atrofiaţi, fibroză interstiţială, infiltraţie variabilă cu celule inflamatorii cronice, endarterită fibrotică, pînă la necroză fibrinoidă a arterelor arcuate şi interlobulare, în funcţie de gradul hipertensiunii arteriale.

Pielonefritele cronice nu sînt precedate obligatoriu de infecţii manifeste ale tractului urinar, cel mult la jumătate din pacienţi fiind prezente în antecedente cistite sau pielonefrite acute. Patogenia pielonefritelor cronice este necunoscută.

Prognosticul matern şi fetal în pielonefritele cronice depinde de gradul de lezare renală; în cazurile cu hipertensiune şi insuficienţă renală prognosticul este rău, în timp ce atunci cînd funcţia renală nu este alterată, sarcina evoluează normal.

Bibliografie selectivă

1. ALESSANDRESCU DAN (sub redacţia) — Biologia reproducerii umane, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.
2. ALESSANDRESCU DAN, TEODORU G.C., MAIOR ELISABETA, BELGUN MARIA, STERE G., DOROBANŢU I. — *Obstet. şi Ginec.*, 1976, *24*, 1, 9—38.
3. ALTCHEK A., ALBRIGHT N.L., SOMMERS S.C. — *Obstet and. Gynec.*, 1968, *31*, 595.
4. ALVAREZ DE R.R., BRATVELD G.E., HARDING G.T. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1959, *78*, 375.
5. ASSALI N., BRINKMAN CH. — Pathophysiology of gestation, vol. I (Maternal disorders), Academic Press, New York-London, 1972.
6. BACIU I. — Eritropoietina. Polipeptide endogene biologic active (sub red. Baciu I.), I.M.F., Cluj, 1970.
7. BAIROL I. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 1935, *42*, 733.
8. BEARD R.W., ROBERTS A.P. — *Brit. med. J.*, 1968, *24*, 44.
9. BELLINA Z.C., DOUGHERTY C.M., MICKAL A. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1970, *108*, 356.
10. BERGER M., LANGHANS J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1967, *98*, 215.
11. BLEKTA M., HLAVATY V., TRNKOVA M., BENDL J., BENDOVA L., CYTIL M. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1970, *106*, 10.
12. BONSNES R.W., LANGE W.A. — *Fed. Proc.*, 1950, *9*, 154.
13. BOONSHAFT B., O'CONNELL J.M., HAYES J.M., SCHREINER G.E. — *J. clin. Endocr.*, 1968, *28*, 1 641.
14. BOUNAR J., PRENTICE C.R., McNICOL G.P., DOUGLAS A.S. — *Brit. med. J.*, 1970, *II*, 564.
15. BOWER D.B. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1964, *71*, 123.
16. BROWN J.J., DAVIES D.L., DOAK P.B., LEVER A.F., ROBERTSON J.I. — *J. Endocr.*, 1966, *35*, 373.
17. CHESLEY L.C. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1963, *87*, 410.
18. CHESLEY L.C. — Disorders of the kidney, fluids and electrolytes in pathophysiology of gestation, vol. I (Maternal disorders) (sub red. Assali N.S., Brinkman Ch. R.), Academic Press, New York-London, 1972.
19. CHESLEY L.C., DUFFUS G.M. — *Obstet. and Gynec.*, 1971, *38*, 1.
20. CHESLEY L.C., SLOAN D.M. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1964, *89*, 754.
21. CHESLEY L.C., VALENTI C., REIN H. — *Metabolism*, 1958, *7*, 575.
22. CHESLEY L.C., WILLIAMS L.O. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1945, *50*, 367.
23. CHESLEY L.C., WYNN R.M., SILVERMAN N.I. — *Circulat. Res.*, 1963, *13*, 232.
24. DATE J.W. — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1964, *16*, 589.
25. DATE J.W. — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1964, *16*, 597.
26. DENNIS E.J., MELVER F.A., SMYTHE C.H. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1968, *11*, 473.

27. DIECKMANN W.J., POTTINGER R.E. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1957, *74*, 816.

28. DOKUMOV S.J. — *Gynaecologia*, 1964, *157*, 195.

29. DUFF G.L., MURRAY E.G. — *Amer. J. Med. Sci.*, 1941, *201*, 428.

30. DURE-SMITH P. — *Radiology*, 1970, *96*, 545.

31. FAITH G., TRUMP B.F. — *Lab. Invest.*, 1966, *15*, 1 682.

32. EASTMAN N.J., HOLLMAN L.M. — Williams obstetrics, ed. a XIII-a, Appleton Century Crofts, 1966.

33. FINNE P.H. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1968, *149*, 497.

34. FISH J.S., BARTHOLOMEW R.A., COLVIN E.D., GRIMES W.H., LESTER W.H., GALLOWAY W.H. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1959, *78*, 743.

35. FISHER E.R., PARDA V., PAUL R., HAYASHI T.T. — *Amer. J. Path.*, 1969, *55*, 109.

36. GAJA R., MAGNIN P. — *Gynec. and Obstet.*, 1971, *70*, 563.

37. GEAVLETE A. — Lupusul eritematos diseminat, Ed. medicală, București, 1976.

38. GEELHOED G.W., VANDER A.J. — *J. clin. Endocr.*, 1968, *28*, 412.

39. GORDON R.D., PARSONS S., SYMMONDS E.M. — *Lancet*, 1969, *I*, 347.

40. GOULD A.B., MEIGHLEY G., LOWY P.H. — *Lab. Invest.*, 1968, *18*, 2.

41. GRAY M.L., PLENTL A.A. — *J. clin. Invest.*, 1954, *33*, 347.

42. GROSS F., SCHAECHTELIN G., ZIEGLER M., BERGER M. — *Lancet*, 1964, *I*, 914.

43. HARDAWAY R.M. — Syndromes of disseminated intravascular coagulation, Ch. Thomas Publishers, Springfield, 1964.

44. HAYASHI T.T. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1956, *71*, 859.

45. HEDINGER C., LANGEMANN H. — *Schweiz. med. Wschr.*, 1955, *85*, 386.

46. HELMER O.M., JUDSON W.E. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1967, *99*, 9.

47. HODARI A., SMEBI R., BUMPUS F.M. — *Gynec. and Obstet.*, 1967, *29*, 313.

48. HORSKA S., VEDRA B. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1964, *90*, 285.

49. HYTTEN F.E., CHEYNE — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1972, *79*, 424.

50. HYTTEN F.E., LEITCH I. — The physiology of human pregnancy, ed. a II-a, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1971.

51. HYTTEN F.E., LIND T. — Paramètres biologiques dans la grossesse, Ciba-Geigy Ltd., Basel, 1974.

52. HYTTEN F.E., KLAPPER — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1963, *70*, 811.

53. JEPSON J.H., FRIESEN H.G. — *Brit. J. Haemat.*, 1968, *25*, 465.

54. JEPSON J.H., LEVENSTEIN L. — *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1968, *46*, 573.

55. KASS E.H. — *Arch. intern. Med.*, 1960, *105*, 194.

56. KINCAID-SMITH R., BULLEN M. — *Lancet*, 1965, *I*, 395.

57. KLEEMAN C.R., HEWITT W.L., GUZE L.B. — *Medicine*, 1960, *39*, 3.

58. KRENZMANN H.R. — *J. Urol.*, 1928, *19*, 4, 577.

59. KÜL F. — The function of the ureter and renal pelvis, Ed. W.A. Saunders, Philadelphia, 1957.

60. LANDON M.J., HYTTEN F.E. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, 1971, *78*, 769.

61. LAWSON D.H., MILLER A.W. — *Lancet*, 1971, *I*, 9.

62. LEEC J.B. — *N. Engl. J. Med.*, 1967, *277*, 1 073.

63. LINDENHEIMER M.D., WESTON P.V. — *J. clin. Invest.*, 1969, *48*, 947.

64. LOWE K.G. — *Lancet*, 1952, *I*, 1 086.

65. LYND T., HYTTEN F.E. — *Proc. nat. Soc.*, 1969, *28*, 64 A.

66. MANASE B., JEPSON J.H. — *Canad. med. Ass. J.*, 1969, *100*, 687.

67. MANSS H.J., FRIESEN H.G. — *Brit. J. Haematol.*, 1968, *15*, 465.

68. McCARTNEY C.P. — *Circulation*, 1964, *30*, 2 sept., 37.

69. McCLURE BROWNE J.C., DIXON G. — Browne's antenatal care, Ed. a X-a, Ed. J. și A. Churchill, London, 1970.

70. McLANE C.M. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1939, *38*, 117.

71. MENGERT W.F., TACCHI D.A. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1961, *81*, 601.

72. MILLES B.E., WARDENER H.E. — *Lancet*, 1953, *II*, 539.

73. MONZON O., ARMSTRONG D., PION R.P., DEIGH R., HEWITT W.L. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1963, *85*, 511.

74. MORANDINI G., MANGIONI C. — *Minerva med.*, 1967, 58, 1 541.

75. PAGE E.W., GLENDENING M.B., DIGNAN W., HARPER H.A. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1954, *68*, 110.

76. PROCA E. — Insuficiența renală acută. În vol.: „Patologie biochimică“ (sub

red. I. Teodorescu-Exarcu), Ed. medicală, Bucureşti, 1974.

77. PRITCHARD J.A., BARNES A.C., BRIGHT R.H. — *J. clin. Invest.*, 1955, *34*, 777.

78. RENSCHLER H.E., BACH H.G., BAYER H. — *Germ. med. Mth.*, 1967, *12*, 24.

79. RHODES P. — *Lancet*, 1962, *I*, 653.

80. ROBINSON M. — *Lancet*, 1958, *I*, 178.

81. RUBI R.A., SALA N.L. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1968, *101*, 230.

82. SALA N.L., RUBI R.A. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1967, *19*, 228.

83. SARLES H.E., HILL S.S.L., BLANC A.L., SMITH G.H., CANALES C.O. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1968, *102*, 1.

84. SCHAFFER N.K., DILL L.V., CADDEN J.F. — *J. clin. Invest.*, 1943, *22*, 201.

85. SCHEWITZ L.J. — *Med. clin. N. Amer.*, 1971, *55*, 1, 47.

86. SCHWENTZ R., RETZKE U.Z. — *Klin. Fortsch.*, 1968, *57*, 1 015.

87. SHEEHAN H.L., MOORE H.C. — Renal cortical necrosis and the kidney of concealed accidental hemorrhage, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1952.

88. SIMS E.A., KRANTZ K.E. — *J. clin. Invest.*, 1958, 37, 1 764.

89. SKINNER S.I., LUMBERS S.R., SYMMONDS E.M. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1968, *101*, 529.

90. TALLEDO V.E. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1968, *101*, 254.

91. TEODORESCU-EXARCU I. — Insuffisance aiguë fonctionnelle. Rapport au XIII-ème Cours international de perfectionnement. Actualités en médecine, Timişoara, 25—28.IV.1977.

92. THURAN K. SCHNERMANN J. — *Klin. Wschr.*, 1965, *43*, 410.

93. TRAUT H.F. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1937, *34*, 392.

94. VEDRA B., HORSKA S. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1964, 90, 288.

95. WALLRAFF E.B., BRODIE E.C., BORDEN A.L. — *J. clin. Invest.*, 1950, *29*, 1 542.

96. WERKÖ L., BUCHT H. — *Acta med. scand.*, 1956, *153*, 177.

97. WHALLEY P. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1967, *97*, 723.

Corelaţii imunologice materno-fetale

Progresele remarcabile realizate de imunologie au avut ca rezultat extinderea studiului participării proceselor imunologice în diverse domenii ale biologiei şi medicinei. De aproximativ două decenii asemenea studii au cuprins şi investigarea corelaţiilor imunologice materno-fetale, deschizînd un nou şi extrem de interesant capitol de biologie a gravidităţii.

Interesul pentru studiul corelaţiilor imunologice materno-fetale a crescut mult în ultimul timp, ca urmare a coroborării lor cu cercetările asupra rejetului transplantelor şi cu cele asupra dezvoltării tumorilor canceroase, toate aceste procese avînd la bază mecanisme comune.

Oul de mamifer, un heterozigot rezultat prin contopirea materialului genetic al celor doi gameţi, este antigenic prin materialul de origine paternă, obişnuit foarte diferit genetic de cel matern (75, 90). De aceea, oul cu anexele sale, asimilat unei alogrefe (mai corect unei semialogrefe), conform legilor generale ale imunologiei, ar trebui să fie rejectat. Numeroase cercetări asupra biologiei transplantelor de organe au precizat că ţesuturile străine sînt respinse constant de organismul-gazdă, după o perioadă de aproximativ zece zile, ca urmare a mobilizării mecanismelor imunobiologice declanşate de antigenii de histocompatibilitate ai ţesutului transplantat. Procesul de rejet al alogrefei este consecinţa acţiunii concomitente şi sinergice a mecanismelor imunitare celulare şi umorale (primele fiind de importanţă majoră). Eliminarea alogrefelor tisulare a putut fi explicată satisfăcător pe baza noţiunilor clasice de imunologie care postulează că organismul vertebratelor superioare este protejat de substanţe sau celule străine lui (*non self*), pătrunse din afară (microorganisme, alogrefe tisulare etc.), sau apărute chiar în interior (celule canceroase, clone limfocitare interzise etc.), prin recunoaşterea caracterului lor *non self*, urmată de distrugerea sau neutralizarea lor (78).

Pentru ca aceste procese extrem de complexe să poată avea loc este necesar ca substanţa sau celula „străină“ să fie suficient de antigenică pentru organismul-gazdă, să poată ajunge în contact cu sistemul limfoid, iar acesta să poată reacţiona adecvat. Doar în aceste condiţii se poate realiza inactivarea, distrugerea sau rejetul antigenului.

Pe baza datelor clasice de imunologie, dacă se consideră oul de mamifer ca o alogrefă, ţinînd seama bineînţeles de diferenţele marcate care există între sistemul extrem de specializat al corelaţiilor anatomo-funcţionale materno-fetale şi conexiunile vasculare ale oului şi anexelor sale cu organismul matern, atunci sarcina apare ca un „paradox imunologic“, deoarece încalcă în mod flagrant legile transplantării. Avînd o structură alogenică, prin constituenţii de provenienţă paternă, oul şi anexele sale, în contact direct cu circulaţia maternă, ar trebui să fie rejectat prin procese imunologice. Cu toate acestea, sarcina „care nici nu ar trebui să existe“ (Medawar) este perfect tolerată în uter timp de 40 de săptămîni, după care este evacuată prin mecanisme dinamice. Mai mult decît atît, experimental s-a demonstrat că oul se dezvoltă normal chiar şi într-un mediu extrem de ostil imunologic. Astfel, dacă se realizează în prealabil sensibilizarea unei femele prin grefe cutanate de la un mascul cu care va fi împerecheată ulterior, deşi organismul matern posedă anticorpi faţă de antigenele masculului, care ar trebui să determine rejecţia rapidă a alogrefei feto-placentare, sarcina se dezvoltă normal. De asemenea, dacă în uterul unor femele sensibilizate în prealabil prin grefe cutanate de la ambii genitori se transplantează ouă fecundate de la această pereche de animale şi de la o altă pereche de animale faţă de care nu a fost indusă vreo sensibilizare, nu se constată nici o diferenţă în dezvoltarea ouălor (62). O contradicţie şi mai flagrantă este cea reprezentată de toleranţa sarcinilor obţinute prin împerecherea unor specii animale diferite: cal cu măgar, oaie cu capră, leopard cu tigru etc. (9).

Interesul pentru procesele imunologice ale gravidităţii a fost limitat în mare măsură la perioada placentaţiei, cu toate că o serie de dovezi, mai ales experimentale, sugerează că fenomenele imunologice intervin încă din fazele de fertilizare, preimplantare şi implantare (55), continuă a acţiona în tot cursul sarcinii şi ar determina la termen evacuarea feto-placentară.

Cercetări experimentale (67) au precizat că în urma unui mare număr de împerecheri frate-soră se obţin heterozigoţi, ca urmare a unui proces de selecţie naturală a homozigoţilor pentru gene ale unui locus H nedefinit. Eliminarea selectivă a homozigoţilor are loc înainte de implantare şi, de aceea, se admite că procesul este consecinţa fertilizării selective, genele alelice de histocompatibilitate ale spermatozoizilor şi ale ovulelor unindu-se preferenţial, în cazul unor diferenţieri antigenice intense. Ipoteza este sprijinită de demonstrarea recentă a prezenţei de determinanţi antigenici pe suprafaţa spermatozoizilor (9).

Oul fecundat este antigenic încă dinainte de implantare, după cum demonstrează distrugerea sa dacă este implantat sub capsula renală la gazde preimunizate specific (58, 79, 80). Supravieţuirea oului neimplantat, purtător al unor antigene de histocompatibilitate, în mediul lichidian secretat de epiteliul tubar şi uterin, a fost explicată prin protecţia oferită în *zona pellucida*, impermeabilă pentru multe proteine şi celule (81, 41, 46). Cercetări *in vivo* pun însă la îndoială importanța zonei *pellucida* pentru protecția imunologică a oului neimplantat (55), deoarece prin procedee endocrinologice s-a reușit prelungirea existenței blastociștilor lipsiți de *zona pellucida*, transplantați în uterul unor femele hiperimunizate, neobținîndu-se diferențe în supraviețuirea acestor zigoți față de aceea a blastociștilor martori.

Cercetări experimentale asupra antigenelor de histocompatibilitate de pe suprafața oului de șoarece par a demonstra că pe suprafața blastomerelor de 2 celule ar fi prezente doar antigene slabe, corespunzînd *locus*-urilor minore, de histocompatibilitate (H_3 și H_6) (75). Prezența antigenelor de transplantare a fost demonstrată și pe suprafața celulelor oului de șoarece în stadiul de morulă (73), dar nu s-a precizat încă natura lor.

Fenomene imunologice se pare că intervin și în implantarea oului, proces considerat a se desfășura sub semnul hazardului, deoarece la șoareci 1/4—1/9 din ouăle fecundate se distrug. S-a sugerat că blastociștii ar avea o șansă cu atît mai mare de a se implanta în uter cu cît sînt mai diferiți genetic de organismul matern (56). O dovadă în acest sens este adusă de constatarea că la șoareci, atît dimensiunile placentare, cît și cele fetale, depind de diferențele antigenice, fiind mai mari în cazul unor disparități genetice între mamă și embrion (18); de asemenea, transplantele de trofoblast de 7 zile la o gazdă H_2-incompatibilă sînt mai invadante, comparativ cu transplantele efectuate la gazde izogenice. Cercetări efectuate la om (48) au furnizat însă rezultate opuse, sarcinile cu feți incompatibili în sistemul ABO avînd placente mai mici decît sarcinile cu feți de grup sanguin identic cu cel matern.

Unii autori au susținut că reacțiile imunologice la implantarea oului ar avea influență și asupra proporției intersexuale. Investigații asupra sexului cromatinian sau cromozomial al blastociștilor neimplantați au demonstrat, la șoarece, porc și iepure, existența unui număr egal de blastociști masculi și femeli. Este probabil că o situație asemănătoare există și la om, la care însă raportul intersexual este de 0,5146 (51,46 din nou-născuți sînt de sex masculin). Determinarea pe baza cromatinei sexuale a raportului la un mare număr de avorturi induse a arătat valori de 0,56 în primele 16 săptămîni ale sarcinii, iar dacă rezultatele sînt extrapolate pentru momentul implantării, valorile sînt și mai mari. Se poate presupune deci că se formează un număr egal de zigoți de ambele sexe, dar se va implanta un număr mai mic de blastociști feminini, din cauza implantării preferențiale a celor masculini, purtători de antigene legate de cromozomul Y. Argumente în favoarea acestei ipoteze sînt aduse de cercetările efectuate în comunități consanguine, în care căsătoriile între veri furnizează un raport intersexual la descendenți de 0,55 iar dacă consanguinitatea se menține trei generații, valoarea raportului ajunge la 0,61 (59). Aceste rezultate, confirmate de alți autori, sînt infirmate de cercetări efectuate în comunități închise sau izolate.

S-a susținut că antigenul Y al bărbatului poate influența raportul intersexual, prin interacțiune cu antigenele sistemului grefelor sanguine ABO, care sînt determinante importante de histoincompatibilitate (56). Dacă se admite că aceste antigene sînt prezente la blastociști tineri, în cazul unei compatibilități între mamă și zigot antigenele legate de cromozomul Y dețin un rol mai mare în implantarea blastociștilor masculini, decît în cazurile cînd zigoții sînt ABO-incompatibili cu mamele lor. În sprijinul acestei ipoteze vine constatarea că mamele aparținînd grupului AB (IV), lipsite deci de aglutinine α și β, au mai mulți copii de sex masculin (raport intersexual 0,55), la fel ca şi în cazul copiilor cu grup O sau B născuţi de mame cu acelaşi grup sanguin. Excepţie fac mamele cu grup A, la care raportul intersexual al copiilor cu acelaşi grup ca al mamelor lor este mai redus.

Cercetări recente asupra patogeniei disgravidiei tardive au atras atenţia asupra importanţei antigenelor organospecifice, în special asupra celor trofoblastice. S-a constatat că, în cazul copiilor născuţi din mame cu disgravidie, raportul intersexual este mult crescut, creşterea fiind proporţională cu gravitatea afecţiunii (95). Aceste constatări au fost explicate prin proprietatea antigenelor placentare de histocompatibilitate de origine paternă de a potenţa imunogenitatea antigenelor comune cu rinichiul, determinînd astfel disgravidia. Deoarece numai feţii masculi sînt posesori ai antigenelor de transplantare dependente de cromosomul Y, se poate presupune că ele sînt mai eficiente în producerea disgravidiei. În sfîrşit, menţionăm ipoteza care susţine că şi diferenţele ratei de creştere dintre feţii de sexe diferite s-ar datori tot disimilitudinii antigenice materno-fetale (74).

S-a mai susţinut că fenomenele imunologice ar avea rol şi în declanşarea travaliului, care ar fi consecinţa dezvoltării unei sensibilizări materne faţă de antigene organo-specifice ale alogrefei. Această sensibilizare, instalată mai tîrziu în cursul maturării placentare, ar avea ca urmare producerea de modificări degenerative placentare, care declanşează evacuarea produsului de concepţie din uter. Recent s-a emis ipoteza că senescenţa placentară ar fi consecinţa unui proces autoimun, la fel ca îmbătrînirea întregului organism. Pe baza studiului histologic al placentelor la termen se consideră că în placentă se acumulează progresiv celule cu modificări ale proprietăţilor lor de suprafaţă, care le fac *non self*, reprezentînd deci un obiectiv de distrugere pentru limfocitele T. Se postulează că în stadiile precoce ale sarcinii normale, placenta depune fibrinoid şi se instalează toleranţă, dar, pe măsură ce sarcina se apropie de termen, producerea de fibrinoid încetează şi toleranţa dispare (22).

Din datele menţionate anterior reiese că participarea mecanismelor imunologice a fost invocată pentru explicarea unor variate procese fiziologice legate de sarcină. Deoarece multe dintre aceste rezultate sînt obţinute pe animale şi nu pot fi extrapolate la om, cercetările viitoare vor trebui să precizeze rolul şi ponderea diverselor mecanisme, pe măsură ce se vor acumula noi date.

Toleranţa alogrefei feto-placentare s-a încercat a fi explicată, pe baza legilor clasice ale biologiei transplantelor, prin următoarele ipoteze (66):

— considerarea uterului ca un organ imunologic privilegiat;

— antigenitatea redusă a ţesuturilor feto-placentare;

— diminuarea reactivităţii imunologice materne;

— bariera utero-placentară.

Deşi în forma, în care au fost emise iniţial nici una dintre aceste ipoteze nu mai poate fi susţinută astăzi, prezentarea lor permite evidenţierea progreselor realizate în elucidarea corelaţiilor complexe imunologice materno-fetale. Dealtfel, în timp ce primele două ipoteze sînt respinse de mult, celelalte două au stimulat cercetări care stau la baza elaborării concepţiilor actuale asupra corelaţiilor imunologice materno-fetale.

Uterul — organ imunologic privilegiat

Unele organe, cum ar fi creierul, camera anterioară a ochiului, cartilajul, testiculul, punga jugală a hamsterului, permit realizarea unor homogrefe, care, deşi sînt vascularizate — excepţie făcînd doar grefele din camera anterioară a ochiului — nu sînt rejectate. Această toleranţă, datorată fie anumitor particularităţi ale organismului care a primit grefa, fie lipsei vaselor limfatice, nu a fost dovedită pentru uter. Din contra, numeroase cercetări experimentale au demonstrat că uterul se comportă la fel ca alte organe, respingînd prin mecanisme imunobiologice orice homogrefă. Dovada cea mai bună contra ipotezei că uterul ar fi un organ privilegiat imunologic este furnizată de existenţa sarcinilor ectopice, care sînt perfect tolerate din punct de vedere imunologic.

Cercetări experimentale au demonstrat că grefarea în uterul unei şobolance virgine, tratată în prealabil cu estrogeni, a unui transplant cutanat de la şobolani de altă tulpină este urmată de rejecţie în timpul obişnuit, dar cînd aceeaşi operaţie se face în timpul stadiului de preimplantare (patru-cinci zile după coitul fecundant) a unei sarcini cu un mascul din aceeaşi tulpină, grefa este tolerată mai multă vreme, ceea ce dovedeşte că dezvoltarea ţesutului decidual influenţează răspunsul imunologic al gazdei. De asemenea, s-a arătat că suprafaţa endometrială a şobolancei permite prinderea unei grefe cutanate genetic compatibile, dacă animalul primeşte în ziua grefării o doză de estrogeni (8, 11). Aceste rezultate dovedesc că mediul hormonal normal imediat înainte de implantare, include un exces estrogenic obligatoriu pentru prinderea oricărei grefe uterine, fie că este un blastocist, o grefă cutanată sau o suspensie de celule epidermice.

Grefele cutanate intrauterine nu provoacă un răspuns pseudodecidual al endometrului sau o stare de pseudogestaţie, aşa cum produc corpii străini. În schimb, homogrefele alogenice intrauterine determină creşterea importantă a volumului ganglionului para-aortic, care drenează cornul uterin în care s-a efectuat grefa; acelaşi proces s-a observat şi atunci cînd în uter se află feţi diferiţi genetic, hipertrofia ganglionilor regionali la şoarece atingînd maximum aproximativ în a 18-a zi de gestaţie. Importanţa acestui proces pentru stabilirea corelaţiilor imune materno-fetale nu este încă lămurită, dar el dovedeşte că în timpul sarcinii o cantitate suficientă de antigene tisulare de origine fetală au acces la limfaticele uterului matern pentru a reacţiona cu celulele ganglionului limfatic tributar.

Antigenitatea redusă a ţesuturilor feto-placentare

Ipoteza emisă de Little (1924), că toleranţa grefei feto-placentare ar fi datorită faptului că „embrionul nu are caracteristici fiziologice definite suficient de individuale pentru a fi recunoscute de către mamă“, nu a putut fi confirmată. Dimpotrivă, aşa cum s-a menţionat înainte, oul fecundat s-a dovedit antigenic încă din stadiul de blastocist neimplantat, avînd pe suprafaţa celulelor sale diverse antigene. Dealtfel, antigenitatea ţesuturilor fetale este dovedită şi de experienţele care au demonstrat că transplantarea ţesuturilor fetale în diverse regiuni ale organismului matern este urmată prompt de rejecţia lor imunologică (103). Cu toate acestea, probabil din cauza anumitor particularităţi ale matricei conjunctive a alogrefelor care slăbesc capacitatea de reacţie a gazdei, ţesuturile embrionare şi fetale s-au dovedit a fi mai slab antigenice, comparativ cu aceleaşi ţesuturi adulte (16).

Numeroase cercetări a stimulat în special antigenitatea trofoblastului, ţesut de provenienţă fetală — deci parţial antigenic — în contact permanent cu circulaţia maternă, pe o suprafaţă apreciată, la om, la 10—15 m^2. Interesul a crescut odată cu demonstrarea faptului că într-o sarcină normală, începînd din a 26-a zi de la fertilizare, trofoblastul pătrunde în spațiul intervilos, descărcînd în sîngele venos muguri sincițiali și mai rar fragmente vilozitare, în cantități zilnice de aproape 1 g (44), distruse în circulație, mai ales în cea pulmonară, fără nici un semn de reacție locală. Experiențe foarte ingenioase efectuate pe ouă de șoarece, constînd în grefarea separată a conului ectoplacentar, constituit exclusiv din trofoblast, și a discului embrionar, format din embrion și anexele sale, au dus la concluzia că trofoblastul este lipsit de antigenitate (80). Concluzii asemănătoare au furnizat și corioepitelioamele gestaționale, tumori alogenice derivate din trofoblastul fetal. Cercetări ulterioare au demonstrat că lipsa de antigenitate a trofoblastului nu este consecința proprietăților sale invazive și distructive, fiind prezentă și la trofoblastul neinvaziv din sarcinile avansate, ci a mascării antigenelor sale de către un strat de „material fibrinoid", constituit dintr-o mucoproteină acidă bogată în triptofan și acid sialic. Acest strat, reprezentînd o secreție activă a citotrofoblastului sau un produs terminal al distrugerii celulelor și fibrelor colagene, realizează o barieră electro-chimică între celule materne și cele fetale (1). Distrugerea enzimatică a acestui strat prin neuraminidază, enzimă care îndepărtează acidul sialic din mucoproteine, eliberează antigenele de histocompatibilitate și trofoblastul devine antigenic (58, 20, 27, 28). Împotriva acestei ipoteze pledează constatarea că stratul fibrinoid acoperă fiecare celulă a trofoblastului numai în placenta de șoarece, în timp ce în placenta umană straturile fibrinoide, și anume stratul Langhans din placa corială și straturile Rohr și Nitabuch din placa bazală, nu constituie un strat continuu pe suprafața trofoblastului (17).

Alți autori au încercat să explice nonantigenitatea trofoblastului, prin proprietatea acestui țesut de a secreta hormoni (21), în special estrogeni, care sînt imunosupresori. Dar capacitatea secretorie hormonală a trofoblastului este prea redusă ca să poată interfera cu reacțiile imunologice materne.

Diminuarea reactivității imunologice materne

Constatarea unei rezistențe scăzute la anumite infecții și a ameliorării simptomatologiei unor boli autoimune în cursul sarcinii a dus la ipoteza că toleranța grefei feto-placentare s-ar datora scăderii reactivității imunologice a organismului matern, ca urmare a invadării sale cu hormoni steroizi gonadali și corticosuprarenalieni, hormoni cu acțiune imunosupresoare binecunoscută.

Cercetări asupra sistemului timolimfatic au evidențiat faptul că în cursul sarcinii se produc o atrofie a ganglionilor limfatici, scăderea numărului limfocitelor, diminuarea funcției anticorpoformatoare, diminuarea toleranței față de alogrefe etc. Aceste modificări sînt însă mai tardive și nu explică toleranța alogrefei feto-placentare în primele zile de sarcină. Dealtfel, organismul matern își păstrează capacitatea de a reacționa față de o serie de antigene, ca de exemplu față de țesuturile transplantate (40), dar și față de antigenele feto-placentare. În acest sens menționăm reacțiile imunologice materne față de elementele figurate sanguine fetale pătrunse în circulația maternă, manifestate prin izoimunizări anti-Rh, dar și prin autoimunizări față de leucocite (96) sau plachete, care uneori, dar neobligatoriu (77), determină leucopenii și, respectiv, trombopenii imune fetale. De asemenea, o serie de cercetări, în special prin tehnica fixării tisulare a anticorpilor marcați cu izotiocianat de fluoresceină, au evidențiat prezența în serul matern a unor anticorpi antiplacentari care se fixează electiv la nivelul sinciţiotrofoblastului (Hulka şi colab.; Montenegro). Cercetări proprii (2) au arătat că anticorpii serici antiplacentari ating titrul maxim în luna a treia a sarcinii şi dispar în ultimul trimestru al acesteia, ca să reapară imediat în *post partum;* serurile de la paciente cu sarcini ectopice au dat reacţii imunofluorescente cu secţiuni placentare mai intense, comparativ cu serurile de la gravide normale, iar serurile de la bărbaţii şi fetiţele impubere au fost întotdeauna negative. Anticorpii antiplacentari aparţin clasei IgG (2) şi se fixează pe celulele placentare purtătoare de receptori IgG, unele corespunzînd morfologic celulelor Hofbauer, iar altele monocitelor sanguine (69). La gravidele cu gestoză se produce o fixare mai intensă a IgG serice şi a complementului pe ţesutul trofoblastic al placentelor din ultimul trimestru de sarcină (94).

Numeroase cercetări experimentale au demonstrat că placenta reprezintă un mozaic antigenic extrem de complex, celular şi necelular, avînd unii constituenţi glicoproteici comuni cu membrana bazală glomerulară. Cercetări recente (13) au izolat din placenta de maimuţă patru antigene, dintre care unul, localizat la nivelul trofoblastului, este o proteină complexă cu greutate moleculară 35 000. Deoarece numai anticorpii antitrofoblastici din clasa IgG pot provoca avort dacă sînt injectaţi la animale gravide (50, 12, 34), şi există o corelaţie strînsă între anticorpii faţă de proteina menţionată şi producerea avorturilor, se presupune că aceasta ar fi răspunzătoare de avorturile provocate prin administrare de seruri antitrofoblastice.

Aceste date experimentale demonstrează clar că trofoblastul este antigenic (30), dar *in vivo* nu provoacă consecinţe nocive, probabil din cauza existenţei stratului fibrinoid (71, 13). Dacă însă, din motive încă necunoscute, se ajunge la sinteza de anticorpi antitrofoblastici se produce întreruperea sarcinii sau moartea intrauterină a fătului (68, 70). Dealtfel, cercetările *in vitro* au arătat că punerea în contact a celulelor trofoblastice umane cu limfocite de la gravidă este urmată de liza celulelor trofoblastice, prin efect citotoxic (90).

Concluzia cercetărilor menţionate este că în timpul graviditătii se menţine, poate uşor diminuat, potenţialul reactiv imunologic al mamei şi cu toate acestea oul şi anexele sale nu sînt lezate imunologic.

Bariera utero-placentară

Dezvoltarea nestingherită a sarcinii a fost explicată de cei mai mulţi autori prin existenţa unei bariere placentare care separă complet fătul de mamă (65), împiedicînd mama să dezvolte o stare de imunitate de transplantare faţă de antigenele paterne de histocompatibilitate ale oului şi oferind o protecţie completă alogrefei feto-placentare faţă de sensibilizarea organismului matern, anterioară sarcinii sau instalată ca rezultat al acestuia. Concepută iniţial ca o barieră anatomică, ce separă complet sistemul circulator matern de cel fetal (103), după evidenţierea electronomicroscopică a unor breşe la nivelul spaţiilor interviloase, mai ales în stadii avansate de sarcină, dar uneori încă din luna a treia, s-a ajuns la concepţia că placenta trebuie considerată ca o barieră funcţională, celulară şi acelulară. Mascarea antigenelor trofoblastice de către stratul de sialomucine, menţionată anterior, ar suprima arcul anterior al reacţiei imune, iar fixarea anticorpilor serici antitrofoblastici şi a limfocitelor sensibilizate materne de către stratul fibrinoid ar suprima arcul eferent al reacţiei. După unii autori, însă, generarea acestui strat fibrinos ar fi consecinţa unor mecanisme imune, celulele epiteliale trofoblastice ar adera inițial la celulele endometriale genetic diferite, iar apoi, ca urmare a unui schimb de informații, facilitat poate de punțile intercelulare care le unesc trofoblastul, recunoscînd „disafinitatea genetică“ cu epiteliul uterin, secretă un strat de sialomucină care îl izolează de acesta. Astfel, suprafața externă a trofoblastului devine mascată și în același timp neadezivă, prevenind aderarea limfocitelor și interacțiunea lor imunologică cu trofoblastul (49).

În sprijinul ipotezei barierei placentare etanșe vin experiențele efectuate de Jackson și colab. (45), care, realizînd o parabioză materno-fetală prin implantarea subcutanată la feții din uter a unor prelungiri ale epiploonului matern, după 48—72 de ore constată moartea feților prin anasarcă feto-placentară. Concluziile acestor experiențe, dealtfel destul de criticabile, sînt contrazise de numeroase cercetări care au stabilit că placenta este străbătută în ambele sensuri de numeroase substanțe și chiar de celule.

Permeabilitatea placentară este extrem de complexă și se realizează prin patru mecanisme de transport: difuziunea simplă (apă, electroliți, gaze respiratorii), difuziunea prin substanțe transportoare active (glucoză și aminoacizi), activitatea celulelor placentare (lipide) și pinocitoză (hormoni, globuline, lipoproteine, fosfolipide), cărora li se adaugă transferul direct, prin discontinuități ale suprafeței placentare, mecanism a cărui existență este pusă la îndoială în condiții fiziologice (105).

Transferul placentar al eritrocitelor fetale, presupus pe baza izoimunizării materne la antigenele eritrocitare Rh(D) și ABO (Levine și colab., 1939—1940), a putut fi studiat direct prin tehnica lui Kleihauer de identificare a eritrocitelor fetale în sîngele matern. S-a precizat că această „hemoragie transplacentară“ are loc încă din săptămîna a opta de gestație și se accentuează pe măsura avansării sarcinii. Dacă în primul trimestru al sarcinii frecvența prezenței eritrocitelor fetale în sîngele matern este de 6,7%, în al doilea trimestru ajunge la 15,8% iar în ultimul trimestru la 28,9% (25); nașterea și delivrența măresc incidența la peste 50%, iar anumite manevre obstetricale la 85% (7); de asemenea este dovedit că transferul eritrocitar poate avea loc și de la mamă la făt, uneori, prin exagerarea acestui proces fiziologic, fătul născîndu-se cu pletoră sanguină. S-au menționat înainte cercetările care au evidențiat în serul matern prezența unor anticorpi antileucocitari și antiplachetari fetali. Trecerea transplacentară a leucocitelor fetale în circulația maternă ar avea loc în special în primul trimestru al sarcinii și în timpul travaliului (102). S-a menționat mai înainte descărcarea permanentă de țesut trofoblastic, țesut de origine fetală dotat cu proprietăți antigenice față de organismul matern. În sfîrșit, o serie de cercetări experimentale au pus în evidență un transfer masiv de celule materne în organismul fetal. Examenul cromozomial al unor organe (ficat, splină, timus, ganglioni limfatici și măduvă osoasă) ale puilor proveniți din ouă de șoricioaică transplantate în uterul altor tulpini a evidențiat prezența unui număr surprinzător de mare de celule materne în aceste organe. Aceste celule, dintre care unele sînt desigur limfocite, se aflau, în organele examinate în inactivitate imunologică, neputînd fi detectate prin reacții ale gazdei contra grefei (97). Importanța și semnificația acestui transfer masiv de celule materne în organele fetale nu au fost încă precizate.

Numeroase cercetări au investigat transferul transplacentar al imunoglobulinelor materne, evidențiind anumite particularități legate de structura stereochimică a acestor molecule. Astfel s-a precizat că anticorpii din clasa IgG străbat cu uşurinţă „bariera“ placentară ajungînd în serul nou-născutului la concentraţii uşor superioare celor din serul matern, în timp ce imunoglobulinele din clasele IgM şi IgA practic nu pot străbate placenta şi, de aceea, se admite că micile cantităţi din aceste clase de imunoglobuline prezente în serul nou-născutului sînt sintetizate de aparatul imunoformator propriu.

Cercetări experimentale efectuate pe iepuri au demonstrat că anticorpii citotoxici, produşi prin sensibilizarea maternă înainte de sarcină prin grefe de piele de la iepuri masculi, se transmit la făt transplacentar. Fecundarea femelei cu un mascul diferit genetic de cel de la care provenea pielea grefată (sarcină nesensibilizată) a fost urmată de prezenţa în serul fetal, în 89% din cazuri, a anticorpilor citotoxici la un titru asemănător cu cel din sîngele matern, în timp ce în sarcinile obţinute prin fecundarea femelelor de către iepurii masculi de la care primiseră în prealabil grefe de piele (sarcină sensibilizată) anticorpii citotoxici, la un titru extrem de scăzut, au fost prezenţi în serul fetal doar în 51% din cazuri, ceea ce sugerează că au fost fixaţi în mare parte pe *locus*-urile antigenice fetale. Dar, în mod paradoxal, fixarea anticorpilor citotoxici pe celulele fetale-„ţintă“ nu determină nici un efect distructiv (72, 29).

Aceste rezultate sînt în contradicţie cu cele care au dovedit că antiserurile placentare preparate pe alte specii animale, provoacă la iepuroaice gravide leziuni focale placentare hemoragice şi necrotice, urmate de expulzia sarcinii (60, 61).

Nu s-a putut explica încă de ce anticorpii produşi în organisme xenogenice faţă de antigenele placentare sînt nocivi pentru structurile placentare, în timp ce în organismul gravid aceleaşi antigene placentare determină sinteza unor anticorpi lipsiţi de nocivitate pentru făt şi anexele sale.

Concluziile care se pot trage după trecerea în revistă a principalelor ipoteze formulate pentru a explica toleranţa maternă faţă de alogrefa feto-placentară sînt că, deşi fătul şi placenta reprezintă complexe antigenice capabile să provoace o imunizare maternă şi deşi placenta realizează doar o separare relativă între circulaţia maternă şi cea fetală, nu apare nici un conflict imunologic în cursul evoluţiei sarcinii. Pe baza legilor clasice ale imunologiei, relative la toleranţă şi supraveghere imunologică, sarcina apare într-adevăr ca un „paradox imunologic“. Cercetările începute cu cîţiva ani în urmă asupra biologiei transplantelor şi în special asupra grefelor tumorale au dus la concluzii care au revoluţionat concepţiile clasice.

Imunologia a fost încă de la începuturile ei legată de microbiologie, Pasteur, von Behring, Roux, Mecinikov, Jenner şi alţii aducînd multiple dovezi că reacţia imunobiologică are rolul de a apăra organismul de microorganismele patogene. De-abia după descoperirea anafilaxiei şi a alergiei, a imunităţii antiorgan şi a imunopatologiei s-a înţeles că domeniul imunologiei este mult mai vast, cuprinzînd reacţiile umorale şi celulare prin care se elimină sau se neutralizează orice substanţă „străină“ *(non self)* pătrunsă sau generată în organism. Studiile întreprinse în legătură cu biologia transplantelor şi constatarea că mecanismele imunologice intervin şi pentru a fi înlăturate celulele canceroase care apar incidental în organism au întărit şi mai mult concepţia că reacţia imunobiologică are rolul de a apăra organismul de substanţele sau celulele străine lui, ceea ce a dus la echivalarea reacţiei imunobiologice cu o reacţie de rejet.

Mecanismele reacţiei de rejet debutează prin recunoaşterea de către „patrula“ limfocitelor mici, care circulă permanent prin canalele limfatice şi sanguine din toate ţesuturile, a caracterului *non self* al unor variate structuri (microbi, virusuri, celule canceroase, ţesuturi grefate etc.). Informaţia antigenică este transmisă de către limfocitele sensibilizate sau de către macrofage, pe calea aferentă limfatică sau sanguină, centrului limfoid corespunzător (ganglionul limfatic care drenează zona unde se află antigenul sau splina). Consecutiv contactului cu antigenul, pe care îl recunoaşte graţie receptorilor săi specifici, limfocitul mic suferă o derepresiune, se produc anumite modificări biochimice la nivelul membranei şi al citoplasmei sale care au ca rezultat mărirea volumului celular, se organizează aparatul de sinteză şi începe multiplicarea (19).

Miller şi Good au descoperit în acelaşi timp că sistemul limfoid este constituit din cel puţin două tipuri de limfocite, şi anume: limfocite care au suferit o diferenţiere specifică în timus, care de aceea se mai numesc timodependente sau limfocite T şi limfocite care la păsări sînt diferenţiate în bursa Fabrizius, al cărei echivalent nu este cunoscut la om, denumite bursodependente sau limfocite B. Morfologic greu de diferenţiat, aceste două tipuri principale de limfocite au activităţi diferite în cadrul reacţiei imunobiologice, şi anume: limfocitele T activate secretă o serie de substanţe — limfokinele — eliberate la nivelul structurii—„ţintă“ şi răspunzătoare de reacţiile de hipersensibilizare de tip întîrziat şi de anumite reacţii citotoxice, iar limfocitele B activate sintetizează anticorpi specifici. Cele două tipuri de limfocite cooperează în cadrul reacţiei de rejet, parte dintre limfocitele T, sau doar limfocitele T într-un anumit stadiu evolutiv, fiind necesare pentru activarea limfocitelor B.

De la nivelul centrului limfoid, unde au luat naştere ca urmare a stimulului antigenic, limfocitele T sensibilizate şi anticorpii specifici sînt descărcaţi pe căi limfatice şi sanguine — calea eferentă a reacţiei imunobiologice — ajungînd la structura-„ţintă“ pe care se fixează prin determinanţii antigenici şi pe care o vor distruge ulterior, prin factorii finali ai sistemului complementului şi prin limfotoxine.

Reacţia imunobiologică specifică de rejet, caracteristică organismelor superioare şi omului, deşi extrem de eficientă şi economică, poate deveni periculoasă, cînd este dirijată spre distrugerea unor celule modificate, purtătoare de antigene, ca de exemplu în bolile autoimune şi în cazul transplantelor tisulare. Acelaşi pericol potenţial ameninţă şi sarcina, care, aşa cum s-a subliniat anterior, reprezintă o semialogrefă, dar rejetul nu se produce şi sarcina, în pofida antigenităţii constituenţilor feto-placentari, este dusă la termen. Acest „paradox imunologic“ a putut fi explicat de-abia recent, odată cu descoperirea faptului că reacţia imunobiologică a organismului faţă de diverse antigene nu constă doar în mobilizarea unei reacţii de rejet, dar şi a unei reacţii cu efecte inverse acesteia. Această reacţie imunitară specifică, denumită reacţie de facilitare, este declanşată de aceleaşi antigene ca şi reacţia de rejet, cu care evoluează concomitent şi, prin intermediul anticorpilor şi al celulelor sensibilizate facilitează persistenţa antigenului în organism şi integritatea structurilor citologice care îl poartă.

Conceptul de facilitare a fost emis la începutul secolului, cînd Flexner şi Jobling (1907), studiind sarcomul transplantat al şobolanilor, au constatat că inocularea prealabilă a unei emulsii de celule tumorale încălzite la 56° favorizează creşterea tumorilor grefate, efectul fiind mai puternic după inoculări repetate. După un sfert de veac, Casey şi colab. (23, 24) descriu „facilitarea“ creşterii grefelor tumorale după un tratament „imunizant“ prealabil cu material tumoral. Snell şi colab. (85) demonstrează că administrarea la şoareci a unui liofilizat tumoral, înainte de grefarea tumorii vii alogenice, facilitează creşterea carcinoamelor şi a sarcoamelor murine, materialul tumoral putînd fi înlocuit de ţesutul splenic provenit de la animalul donator al tumorii (51). Kallis şi colab. (56) demonstrează că efectul de facilitare poate fi transferat unui primitor singeneic normal prin inoculare de ser sau de celule limfoide provenite de la şoarecii cu o alogrefă tumorală la care s-a indus facilitarea. Aceiaşi autori dovedesc că fenomenul de facilitare are specificitate imunologică faţă de antigenele de transplantare ale tumorii şi de aceea îl denumesc facilitare imunologică *(immunological enhancement)*.

O serie de cercetări experimentale au încercat să precizeze sediul unde acţionează anticorpii facilitanţi împiedicînd rejetul grefei. Unii autori (15) au presupus că anticorpii facilitanţi acţionează periferic, blocînd sau mascînd situsurile antigenice de pe suprafaţa celulelor-ţintă, astfel fiind suprimat arcul aferent al reacţiei de rejet, deoarece limfocitele T nu mai recunosc determinanţii antigenici; concomitent este dezafectat şi arcul eferent al reacţiei, deoarece anticorpii de rejet fixatori de complement şi limfocitele citotoxice nu se mai fixează pe membrana celulelor-ţintă. O importanţă mai mare în producerea facilitării o deţine însă acţiunea centrală, care se exercită de către complexele imune antigen-anticorp (în exces de anticorpi) la nivelul ganglionilor limfatici care dreneză regiunea în care se află celulele-ţintă. Nu s-a precizat modul cum stimulează aceste complexe imune reacţia de facilitare, dar s-a sugerat, fie că ele se fixează pe limfocitele cu receptori specifici, activînd anticorpii corespunzători, care, prin segmentul lor Fc, dau un semnal limfocitului care a fixat antigenul şi acesta se activează, fie că, sub influenţa complexelor imune, mastocitele şi bazofilele eliberează anumite substanţe biologic active, care inhibează în jurul lor o reacţie de rejet.

Efectorii reacţiei de facilitare sînt reprezentaţi, pe de o parte, de anticorpii facilitanţi — imunoglobuline specifice aparţinînd clasei IgG — şi, pe de altă parte, de o anumită subpopulaţie de limfocite T, care au fost denumite limfocite S (supresoare) (54). Deşi nu s-au precizat încă relaţiile dintre anticorpii facilitanţi şi limfocitele S, se pare că şi în cadrul reacţiei de facilitare mecanismele umorale acţionează împreună cu cele celulare, anticorpii facilitanţi stimulînd probabil activitatea limfocitelor S.

În ultimii ani s-a acordat o atenţie deosebită limfocitelor supresoare, dat fiind rolul lor fundamental în cadrul reacţiei de facilitare, reacţie cu mediaţie celulară. Astfel, cultivarea limfocitelor T de la un şoarece care a primit în prealabil un antigen polipeptidic a arătat că supernatantul obţinut după şase-opt ore conţine un factor care cooperează cu limfocitele B anticorpoformatoare, în timp ce supernatantul obţinut după acest interval de timp inhibează orice răspuns imunitar precedent. Aceste cercetări duc la concluzia existenţei a două subgrupe de limfocite T, unele „cooperante“, răspunzînd rapid prin secreţia unui factor care stimulează limfocitele B şi altele cu un răspuns întîrziat — limfocitele supresoare (89). Inocularea de limfocite T hipersensibilizate, prelevate de la un şoarece injectat cu o doză masivă de γ-globulină bovină, la un alt şoarece căruia i s-a administrat o doză slabă din acelaşi antigen împreună cu un adjuvant, nu provoacă nici un răspuns imunologic, ca și cînd limfocitele T sensibilizate ar fi inhibat reacția imunobiologică obișnuită. Deoarece aceste limfocite nu pot fi diferențiate de celulele T mature, se pune problema dacă limfocitele S reprezintă o subgrupă de limfocite T sau dacă sînt doar celule T diferențiate (88). Alte cercetări au adus precizări asupra rolului limfocitelor S în toleranța imunitară, care se obține clasic prin inocularea unui polizaharid extras din pneumococi, fie în doze foarte mari, fie în doze foarte mici. Șoarecii fără timus, deci fără celule T cooperante și supresoare, nu prezintă toleranță imunologică la inocularea acestui antigen. Această comportare se datorează probabil lipsei celulelor T supresoare, deoarece antigenul polizaharidic nu stimulează limfocitele T cooperante (4). Inocularea polizaharidului pneumococic la șoareci bătrîni, care fac spontan o anemie hemolitică autoimună, determină un răspuns imunologic ascendent, în timp ce după inocularea de limfocite tinere acestor șoareci bătrîni răspunsul imunologic nu se mai produce. Aceste rezultate au fost explicate prin dispariția limfocitelor supresoare odată cu îmbătrînirea animalelor respective, ceea ce permite proliferarea necontrolată a limfocitelor B și instalarea anemiei hemolitice autoimune, ca rezultat al pierderii toleranței față de antigenele proprii (6).

Datele experimentale menționate confirmă existența limfocitelor S și indică importanța lor în cadrul toleranței imunitare. Acest proces, definit clasic ca o absență specifică de reactivitate imunologică instalată în urma unui contact adecvat prealabil (paralizie imunitară), trebuie considerat, cel puțin pentru celulele vii, ca un proces activ, dependent de reacțiile de facilitare.

Reacțiile de rejet și de facilitare declanșate de același antigen evoluează concomitent și sînt într-o continuă interacțiune. Starea de echilibru dinamic dintre reacțiile de rejet și cele de facilitare depinde de multipli factori, între care modalitatea de imunizare și de prezentare a antigenului, echilibrul hormonal al gazdei, vigoarea răspunsului imunitar cu mediație celulară și a capacității factorilor serici (probabil complexe AG—AC) de a inhiba răspunsul imunitar celular etc.

În condiții fiziologice există un echilibru dinamic perfect între reacția de rejet și cea de facilitare, ultima avînd de fapt rolul de a limita efectele nocive ale primei. În anumite situații se pot instala însă dezechilibre între aceste reacții, fie într-un sens, fie în celălalt. Consecințele acestor dezechilibre, probabil mult mai largi decît se poate întrevedea actualmente, se întîlnesc în diverse domenii ale patologiei și în special în cel al bolilor infecțioase, mai ales al celor cronice, în bolile autoimune și în tumorile canceroase (dealtfel fenomenul facilitării a fost descoperit și studiat în cursul cercetărilor asupra biologiei transplantelor de tumori canceroase).

Aceste date recente asupra imunologiei transplantelor au fost utilizate și pentru explicarea toleranței organismului matern față de alogrefa fetoplacentară. O serie de cercetări au dus la concluzia că toleranța imunologică maternă pentru ou și anexele sale ar fi datorată faptului că reacția de rejet este contracarată de o reacție de facilitare, ambele determinate de anumite celule cu determinanți antigenici, în special eritrocite, leucocite și celule trofoblastice (21), descărcate permanent de alogrefa feto-placentară în circulația maternă. Aceste celule posedă antigene de histocompatibilitate și, cu toate că au o imunogenitate modificată sau deficientă din cauza prezenței la periferia lor a unor mari cantități de acid sialic, își păstrează specificitatea nemodificată, declanșînd atît o reacție de rejet, cît și o reacție de facilitare. Dovada existenţei unei reacţii de rejet în cursul sarcinii este furnizată de anticorpii dirijaţi contra antigenelor de origine paternă, prezenţi în serul gravidei, precum şi de constatarea că limfocitele materne se dovedesc uneori citotoxice *in vitro* pentru culturile celulare fetale sau paterne. Dar în cursul sarcinii reacţia de rejet este contracarată de o puternică reacţie de facilitare, declanşată de transferul celulelor feto-placentare, un proces asemănător toleranţei faţă de grefele cutanate, obţinută la iepure prin injectarea intravenos de celule (14). O dovadă a intervenţiei unei reacţii de facilitare au adus cercetările experimentale care au demonstrat fixarea la nivelul placentei a unor anticorpi dirijaţi contra antigenelor fetale de origine paternă; aceste antigene, eluate şi injectate apoi la şoareci de tulpină maternă, induc în mod specific o incapacitate de a rejecta grefele tumorale provenite de la animale de tulpină paternă, comportîndu-se deci ca anticorpi facilitanţi. De asemenea, acţiunea citotoxică a limfocitelor materne pentru culturile celulare fetale sau paterne este inhibată prin adăugarea de ser matern (39).

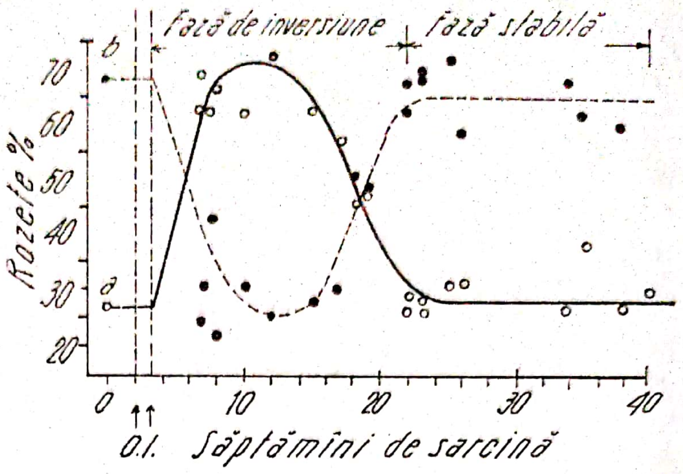


Fig. 54 — Modificările numerice ale limfocitelor B (o) şi T (● în timpul sarcinii normale. Ovulaţia (O) s-a apreciat că s-a produs la 2 săptămîni şi implantaţia (I) la 3 săptămîni de la ultima menstruaţie (reprodusă după A.J. Strelkauskas, B.S. Wilson şi S. Dray).

O serie de cercetări recente au demonstrat prezenţa unor modificări numerice şi calitative ale limfocitelor în timpul graviditătii, modificări care deţin, fără îndoială, un rol important în explicarea toleranţei imunologice materne faţă de alogrefa feto-placentară. S-a semnalat, de pildă (87), că în timpul primului trimestru al sarcinii se produce o inversare a raportului dintre limfocitele T şi B circulante, prin scăderea procentuală a limfocitelor T, concomitent cu creşterea limfocitelor B (Fig. 54). Deoarece aceste variaţii au loc fără modificarea numărului total al limfocitelor, rezultă că atît scăderea limfocitelor T, cît şi creşterea limfocitelor B sînt absolute. După săptămîna a 22-a de sarcină raportul dintre cele două tipuri de limfocite revine la normal şi se menţine apoi nemodificat pînă la naştere. Scăderea numărului limfocitelor T în fazele precoce ale sarcinii permite proliferarea limfocitelor B, care protejează de rejet oul şi anexele sale, prin sinteza anticorpilor facilitanţi sau a factorilor asemănători celor descrişi în tumori. Modificările raportului dintre limfocitele T şi B evoluează paralel cu variaţiile nivelurilor serice ale gonadotropinei corionice umane (HCG), ceea ce a dus la supoziţia că acest hormon ar putea fi răspunzător de scăderea numărului (92) şi a activităţii limfocitare (47, 53). În afara acestor influenţe s-au evidenţiat în serul gravidei şi alţi factori care ar putea acţiona asupra limfocitelor. Astfel din serul de gravidă şi din extractele placentare s-au izolat fracţiuni proteice, între care probabil şi proteine din zona de implantare a oului (*pregnancy zone protein*), care inhibează transformarea blastică a limfocitelor stimulate de fitohemaglutinină (86). Supernatantul culturilor de limfocite de gravidă stimulate de fitohemaglutinină inhibează sinteza limfocitară de ADN, efect invers celui produs de supernatantul culturilor de limfocite provenite de la martori (64). Aceste rezultate, care dovedesc că în sarcină se produce o alterare endogenă a imunocompetenței limfocitelor materne, sînt întărite și de cercetările care au arătat că reactivitatea limfocitelor materne la antigene scade paralel cu progresiunea sarcinii și revine la normal în primele zile de lăuzie, modificări care evoluează paralel cu creșterea nivelului seric al unui factor depresor limfocitar (84).

Atenția cercetătorilor a fost îndreptată în special spre studiul reacțiilor organismului matern față de antigenele de origine paternă, omițînd faptul că și celulele feto-placentare pot deține un rol direct în realizarea toleranței imunologice a sarcinii. Cercetări experimentale recente asupra biologiei celulelor tumorale au demonstrat că acestea sintetizează și descarcă în mediul de cultură o substanță cu proprietăți antiinflamatorii. Injectarea lichidului în care sînt cultivate asemenea celule în cavitatea peritoneală la șoarece nu provoacă nici un semn de inflamație, deoarece în lichid se află un factor activ, ultrafiltrabil, cu greutate moleculară între 1 000 și 10 000, care împiedică diapedeza leucocitară. Alte cercetări au arătat că în cultură macrofagele nu se apropie de celule canceroase atîta timp cît acestea sînt vii. Aceste proprietăți ale celulelor canceroase, împreună cu multiple alte mecanisme încă neprecizate, contribuie fără îndoială la lipsa de reacție a țesuturilor organismului din vecinătatea tumorilor maligne și prin aceasta favorizează dezvoltarea lor (32). Deși acest fenomen nu a fost cercetat în cazul oului implantat, se pot face anumite analogii, cunoscînd că implantarea ovulară nu se însoțește de o reacție inflamatorie locală, iar grefele de țesut trofoblastic sub capsula renală invadează țesutul renal de asemenea fără a determina nici un fel de modificări inflamatorii (98). Se poate presupune că aceste caracteristici ale trofoblastului ar fi datorate capacității acestui țesut de a sintetiza anumite substanțe antiinflamatorii, asemănătoare sau identice cu cele sintetizate de celulele canceroase, deoarece în cultură celulele trofoblastice resping macrofagele. De asemenea nu este exclusă participarea limfocitelor T supresoare, după cum reiese din cercetări recente (35), care au studiat corelațiile dintre aceste celule și macrofage. *In vitro* macrofagele „educate“ formează rozete în jurul celulelor canceroase L 1210, fără prezența limfocitelor T. Dacă însă se injectează animalului de la care se recoltează macrofagele limfocite anti-L 1210 nu se mai formează rozete; în schimb, dacă animalul fusese anterior timectomizat și deci nu avea limfocite T, inhibiția nu mai are loc. Aceste rezultate demonstrează că timusul sau anumite limfocite T dețin un rol în reacția de inhibiție a formării de rozete macrofagice în jurul celulelor canceroase, proces care poate interveni în cadrul reacției de facilitare (79), direct, prin limitarea expansiunii limfocitelor E producătoare de anticorpi, sau prin restrîngerea activității limfocitelor T cooperante. Aceste mecanisme nespecifice, care nu au fost încă studiate în sarcină, ar putea coexista cu mecanismele specifice, reprezentate de reacția de facilitare, realizînd împreună o dejucare a mecanismelor imunitare materne față de alogrefa feto-placentară (33).

Fiziopatologia corelațiilor imunologice materno-fetale

Corelațiile imunologice care se stabilesc între mamă și făt în cursul sarcinii ca urmare a contactului permanent la nivel placentar între sinciţiotrofoblast şi decidua bazală, precum şi consecutiv transferului de celule (trofoblastice, sanguine etc.), au ca rezultat, în condiţii fiziologice, protecţia fătului şi a anexelor acestuia contra mecanismelor imune materne stimulate de antigenele fetale de provenienţă paternă. În anumite condiţii, însă, corelaţiile imunologice pot fi cauza unor grave complicaţii, care afectează dezvoltarea şi chiar viabilitatea fătului. Acest nou capitol de patologie a sarcinii este încă în curs de cercetare, fiind extrem de dificil să se precizeze importanţa reală a mecanismelor imune în patogenia unor accidente survenite în cursul sarcinii.

Pe baza datelor asupra biologiei transplantelor, în timpul sarcinii ar trebui să evolueze atît reacţii imunologice materne, îndreptate contra antigenelor feto-placentare (reacţii gazdă contra grefă), cît şi reacţii imunologice fetale îndreptate contra antigenelor materne (reacţii grefă contra gazdă). Efectele patologice ale imunizării materne contra antigenelor feto-placentare sînt binecunoscute, în schimb manifestări patologice materne datorate imunizării fetale la antigene materne nu sînt cunoscute, probabil pentru că sistemul imunitar fetal este încă insuficient dezvoltat şi, deci, incapabil să reacţioneze faţă de diversele antigene de provenienţă maternă care străbat placenta. Manifestările clinice materne din cursul izoimunizării Rh nu au la bază mecanisme imunologice, ci se datorează descărcărilor uneori crescute de gonadotropine sau de substanţe toxice din compartimentul feto-placentar, unor reflexe cu punct de plecare uterin, alterării schimburilor feto-placento-materne etc.

În continuare vor fi menţionate doar cîteva complicaţii ale gravidităţii, care au la bază, ca mecanism patogenic principal sau doar asociat, alterarea corelaţiilor imunologice materno-fetale, iar accidentele imunologice preconcepţionale şi prenidaţionale vor fi descrise în capitolele respective.

Accidentele hematologice

Dintre afecţiunile fetale datorate izoimunizării materne la antigene fetale, cele mai bine cunoscute sînt cele provocate de antigenele elementelor figurate ale sîngelui, în special ale eritrocitelor. Aşa cum s-a menţionat, trecerea transplacentară a eritrocitelor fetale începe încă din luna a doua de sarcină şi creşte progresiv, atingînd un maximum în travaliu, iar eritrocitele fetale reprezintă adevărate mozaicuri antigenice, la om fiind cunoscute peste 30 de antigene de grup sanguin. Organismul matern va reacţiona la orice antigen al eritrocitelor fetale care nu se găseşte şi pe eritrocitele proprii prin sinteza de anticorpi specifici, care, trecînd apoi în organismul fetal vor determina hemoliză şi efecte citotoxice asupra altor celule care posedă antigene comune cu cele eritrocitare. Manifestarea clinică a acestor procese imune va fi boala hemolitică a nou-născutului.

Imunogenitatea antigenelor eritrocitare fetale este variată, cele mai frecvente şi mai severe izoimunizări materne fiind determinate de factorii sistemului Rh (în special aglutinogenul D), de antigenele sistemului ABO (mamă grup sanguin 0, făt grup sanguin A sau B) şi, excepţional de rar, de alte antigene eritrocitare (Kell-Celano, Duffy, Kidd etc.). Aproximativ 99% din cazurile de boală hemolitică a nou-născutului, dacă nu se datoresc incompatibilităţii de grup ABO, sînt consecinţele izoimunizării la aglutinogenul D al sistemului Rh.

Izoimunizarea maternă la antigene ale sistemului Rh nu provoacă manifestări clinice fetale la prima sarcină cu făt Rh incompatibil decît în aproximativ 0,5% din cazuri. În schimb, în cursul sarcinilor următoare vor apare forme clinice din ce în ce mai grave de boală hemolitică a nou-născutului. Această particularitate a fost explicată prin imunogenitatea slabă a antigenului D, dar probabil că mai intervin şi alţi factori, deoarece s-a semnalat o mare variabilitate a răspunsului imunogen matern. Uneori, în aproximativ 0,5% din cazuri, nereceptivitatea maternă la antigenul D s-ar datora faptului că mama Rh negativă, dar născută de o mamă Rh pozitivă, în timpul vieţii intrauterine venind în contact cu antigenul D a căpătat o toleranţă faţă de acesta şi nu mai reacţionează prin sinteza de anticorpi anti-D în timpul sarcinii cu făt Rh pozitiv. Pentru a explica marea majoritate a cazurilor s-a emis ipoteza că riscul matern de sensibilizare la antigenul D depinde de compatibilitatea de grup în sistemul ABO. Incompatibilitatea ABO între mamă şi făt este urmată de distrugerea rapidă a eritrocitelor fetale pătrunse în circulaţia maternă de către aglutininele naturale prezente în plasmă, oferind astfel şanse reduse de sensibilizare; în schimb, cînd există compatibilitate în sistemul ABO eritrocitele fetale supravieţuiesc un timp îndelungat în circulaţia maternă şi nu devin imunogene decît spre sfîrşitul vieţii lor, cînd sînt „ţintite“ pentru epurare de către splina maternă, unde antigenele Rh vor fi recunoscute de către celulele imunocompetente din centrii limfoizi. Ipoteza se bazează pe constatarea că anticorpii anti-D apar de opt ori mai frecvent în perioada postnatală după o primă sarcină cu compatibiliate în sistemul ABO, comparativ cu sarcinile incompatibile în acest sistem (104).

Leucocitele fetale străbat de asemenea placenta şi, fiind purtătoare de antigene, pot stimula sinteza de anticorpi antileucocitari din partea organismului matern. Prezenţa acestor anticorpi cu titru ridicat a fost de mult pusă în evidenţă, fiind frecventă mai ales după două sarcini şi persistînd perioade îndelungate de timp. Nu se cunoaşte importanţa patologică a acestor anticorpi antileucocitari, cei mai mulţi autori admiţînd că, deşi ei trec în circulaţia fetală, nu exercită efecte distructive asupra celulelor-ţintă, ceea ce explică raritatea neutropeniilor neonatale prin mecanisme izoimune. Un studiu recent (93) sugerează însă că frecvenţa copiilor cu anomalii congenitale este mai mare la femeile care au anticorpi HL-A, comparativ cu cele care nu au aceşti anticorpi. S-a sugerat că aceşti anticorpi produşi faţă de antigene fetale HL-A ar putea exercita influenţe nocive asupra feţilor sarcinilor următoare.

Constatarea că anticorpii antileucocitari din serul matern au o foarte strictă specificitate, uneori fiind capabili să recunoască un singur antigen, a dus la concluzia că cele mai multe din antigenele leucocitare detectabile serologic sînt în realitate antigene de histocompatibilitate (3), deschizînd un vast cîmp de cercetări pentru stabilirea compatibilităţii homogrefelor.

Constatări asemănătoare cu cele menţionate înainte s-au efectuat şi cu privire la trombocitele fetale, care străbat placenta, sînt antigenice pentru organismul matern şi stimulează sinteza de anticorpi antiplachetari, care, deşi trec în circulaţia fetală, în mod obişnuit nu alterează plachetele fătului.

Avorturile imunitare

Diverşi autori au sugerat că unele avorturi spontane, în special cele repetate, ar fi consecinţa unor mecanisme imunologice, declanşarea avortului în aceste condiţii putînd fi comparată cu rejecția unei homogrefe. Această ipoteză patogenetică se bazează în special pe frecvența ridicată a prezenței de anticorpi antitrofoblastici în sîngele matern în momentul avortului (100% în avorturile reținute, 94,1% în avorturile incomplete și 65,2% în a doua zi *post abortum*) (Montenegro și colab.). Prin tehnici de serologie și histoimunofluorescență (Vaglio și colab.) s-a demonstrat că o treime din pacientele cu avorturi spontane aveau în ser anticorpi antitrofoblastici, uneori la un titru foarte ridicat, timp de 5—15 luni de la ultimul episod abortiv. Demonstrarea rolului patogenic al acestor anticorpi este făcută de efectul abortiv al serurilor antiplacentare la diverse specii animale (60, 61).

Instalarea unui conflict imunologic materno-fetal poate provoca avortul din cauză că reacția AG—AC este urmată de eliberarea unor cantități mari de histamină și probabil și de alte substanțe biologic active, care produc modificări vasomotorii și de permeabilitate vasculară la nivelul placentei, cu consecințe în special asupra secreției placentare de estrogeni și HCG. Deși histamina a fost găsită frecvent scăzută la pacientele cu avorturi repetate (99), o serie de autori au obținut rezultate terapeutice bune în asemenea cazuri, prin administrarea de antihistaminice de sinteză.

Cauza avorturilor imunitare poate fi ovulară sau maternă. Oul poate fi anormal din cauză că este înconjurat de un trofoblast care nu îl poate apăra de atacul imunologic matern. Alteori, avortul poate fi consecința unei reacții imunitare anormale a organismului matern la alogrefa feto-placentară. Unii autori au sugerat că femeile cu afecțiuni alergice ar fi în special expuse la avorturi imunitare, dar cercetările efectuate pe un lot de femei cu afecțiuni alergice de tip umoral (febra finului, alergii digestive și medicamentoase) nu au confirmat ipoteza, poate și din cauză că studiul nu s-a făcut pe un lot de paciente suferind de alergii de tip celular (37). În cazurile în care nu s-a putut evidenția un teren alergic s-a presupus că avortul ar putea fi consecința unui răspuns imunologic matern prea intens. Deși unii autori au dovedit, la unele femei care prezentau avorturi repetate, o hipersensibilitate la antigenele tisulare ale soțului, cercetările bazate pe studiul grupelor de histocompatibilitate leucocitară sau plachetară nu au furnizat încă rezultate convingătoare.

În concluzie se admite că mecanismul imunologic intervine rar în patogenia avortului spontan la femeie și nu în stadii precoce ale sarcinii, ci numai după ce trofoblastul a stabilit un contact direct cu circulația maternă. Acest mecanism poate fi luat în discuție numai în cazurile de avorturi repetate, în care se găsesc în sîngele pacientei anticorpi antitrofoblastici la un titru foarte ridicat.

Gestozele tardive

Patogenia gestozelor continuă a fi încă neclară, deoarece nici una din numeroasele ipoteze propuse nu a putut explica complexele tulburări care caracterizează aceste grave complicații ale sarcinii. S-au adus și o serie de argumente care ar indica intervenția unor mecanisme imunologice, dar acestea nu sînt suficient de convingătoare. Astfel, s-a observat prezența triadei caracteristice gestozelor (albuminurie, edeme, hipertensiune arterială) la gravide cu incompatibilitate materno-fetală, demonstrată prin izoimunizare Rh. De asemenea, o serie de constatări morfopatologice au fost considerate a demonstra intervenția unor mecanisme imune. Astfel, studiul vaselor materne ale patului placentar a arătat în preeclampsia severă modificări morfopatologice perivasculare foarte asemănătoare cu acelea observate în vasele homogrefei renale respinse. Studiul placentelor de la gravide cu diverse afecţiuni (gestoze, incompatibilităţi Rh, diabet) a evidenţiat leziuni placentare asemănătoare, caracterizate prin proliferarea intensă a stratului endotelial al vaselor mici placentare, atît în sectorul fetal, cît şi în cel matern. Deoarece leziuni asemănătoare au putut fi reproduse experimental prin imunizarea animalelor la diverse antigene aceste leziuni au fost atribuite unor mecanisme imune. Interpretarea acestor rezultate trebuie făcută însă cu multă prudenţă, dată fiind relativa lor specificitate.

Numeroase cercetări au evidenţiat prezenţa anticorpilor antiplacentari în sîngele pacientelor cu gestoză, cu o frecvenţă variabilă între 4,7% (Pozzi) şi 77% (Wagner şi colab.); alţi autori însă nu au putut evidenţia asemenea anticorpi în serul pacientelor cu gestoze (5). Dealtfel, cercetările efectuate au demonstrat că prezenţa anticorpilor circulanţi în cursul evoluţiei bolilor autoimune nu reprezintă o dovadă indubitabilă pentru intervenţia mecanismelor imune, fapt de care trebuie ţinut seamă şi cînd se interpretează rolul anticorpilor antiplacentari în patogenia gestozelor.

Prin cercetări experimentale efectuate cu ser heterolog antiplacentar s-a demonstrat că placenta conţine antigene comune cu alte organe şi în special cu rinichii şi ficatul, de aceea serurile antiplacentare determină, concomitent cu leziunile severe placentare, şi alterări mai puţin grave ale acestor organe (60, 61). Rezultatele experimentale sînt confirmate la gravidele cu gestoze, la care s-a arătat că antigenele de organe (placentă, rinichi, ficat, plămîni) prezintă o reacţie de fixare a complementului de două-trei ori mai frecvent decît în sarcina normală (83). Pe baza acestor date s-a susţinut că în cursul gestozelor anticorpii antiplacentari ar contribui la lezarea organelor care au antigene comune cu cele placentare, şi în special a rinichilor. Dealtfel, numeroase studii au semnalat încă de mult gravitatea interesării renale în gestoze.

Concluzia este că datele actuale atrag atenţia asupra posibilităţii intervenţiei unor mecanisme imune în patogenia gestozelor, dar sînt insuficiente pentru a preciza rolul lor în producerea acestor mecanisme.

Boala de subdezvoltare (runt disease) sau boala avortonilor

Acest sindrom experimental a fost provocat prin inocularea la feţi imaturi sau la puii nou-născuţi de celule alogenice imunocompetente de la un donator adult aparţinînd aceleiaşi specii, dar prezentînd diferenţe faţă de primitor în privinţa unui *locus* major de histocompatibilitate. Celulele injectate se grefează la primitor şi provoacă moartea intrauterină, urmată de expulzie, cînd inocularea s-a făcut la feţi, şi un sindrom complex, caracterizat prin dezvoltare insuficientă, diaree, alterări ale pielii şi blănii, hipertrofie iniţial şi apoi involuţie marcată şi definitivă a sistemului limfoid, focare necrotice în ficat, splină, timus, anemie hemolitică şi, în final, moartea animalului, cînd inocularea s-a făcut la nou-născuţi. De asemenea, injectarea de limfocite provenind de la tulpina paternă la şoareci adulţi hibrizi de primă generaţie provoacă o boală imună caşectizantă. Boala de subdezvoltare, sub diversele sale variante, reprezintă un exemplu tipic de reacţie grefă contra gazdă, celulele limfoide capabile să producă o reacţie imunitară fiind inoculate într-un organism străin, incapabil să se apere contra acestei agresiuni.

Cercetări experimentale recente (10) au realizat o boală de subdezvoltare la 57% din puii născuţi de şobolance sensibilizate la antigene tisulare paterne înainte de împerechere. Sensibilitatea s-a făcut, fie prin transfer de ţesut după administrare de ciclofosfamidă, fie prin grefe de piele, în ambele tipuri de experienţe materialul grefat provenind de la o altă tulpină de şobolani cu care s-a făcut ulterior împerecherea şi care diferea de cea maternă în privinţa unui *locus* major de histocompatibilitate. Consecinţele cele mai grave pentru pui s-au obţinut cînd izoimunizarea maternă s-a efectuat cu aproximativ o săptămînă înainte de împerechere, astfel încît maximum de sensibilizare să coincidă probabil cu implantarea oului fecundat. Grefele de celule limfoide omoloage au indus o imunitate umorală mai efectivă decît grefele de piele, iar incidenţa bolii de subdezvoltare s-a dovedit a depinde de numărul celulelor imunocompetente transplantate.

Boala de subdezvoltare nu apare în condiţii obişnuite, probabil din cauză că fătul aproape de termen are capacitatea de a distruge, fără a se sensibiliza, numărul redus de imunocite materne care străbat bariera placentară. În acest sens pledează şi constatarea că la gravidele cu leucemie, deşi leucocite materne marcate pot fi puse în evidenţă în placentă, în sîngele cordonului ombilical şi în circulaţia fetală, fătul nu se naşte cu leucemie, deoarece leucocitele materne sînt distruse. Cu toate acestea, cercetări clinice minuţioase recente nu exclud posibilitatea producerii unei boli de subdezvoltare în anumite condiţii speciale. În acest sens menţionăm instalarea unei boli de subdezvoltare ca urmare a încercărilor terapeutice de a reconstitui activitatea imunologică la sugarii cu displazie timică sau alte deficienţe imunologice prin homogrefe de leucocite sau celule medulare (38), precum şi după transfuziile de masă eritrocitară nedebarasată de leucocite, ca tratament în cazurile grave de sensibilizare Rh. Dar această patogenie a mai fost invocată şi pentru explicarea morţilor „inexplicabile“, survenite la sugari cu himerism limfocitar, leziuni cutanate şi ale organelor limfoide, pentru unele avorturi (62) şi pentru instalarea unui sindrom de subdezvoltare fără explicaţie (copii „dismaturi“).

În concluzie, se poate spune că rolul mecanismelor imunologice în patogenia unor complicaţii ale gravidităţii nu este încă suficient elucidat. Dacă în anumite situaţii patologice, cum ar fi izoimunizările materne la antigene eritrocitare şi în special la aglutinogenul D, rolul acestor mecanisme este bine precizat, în schimb intervenţia mecanismelor imunologice în patogenia avorturilor şi a gestozelor este deocamdată doar presupusă. Precizarea rolului alterării corelaţiilor imunologice materno-fetale în patogenia unor complicaţii ale sarcinii va putea fi făcută numai după cunoaşterea mai amănunţită a mecanismelor care protejează alogrefa feto-placentară.

Bibliografie selectivă

1. ABAD MARTINEZ L. D., FORTEZA VILA J. — *Toko-Ginec. pract.*, 1970, *29*, 281, 169.

2. ALESSANDRESCU DAN, CIOBOTARU CARMEN, CONSTANTINESCU GH., ROTARU M., TEODORESCU-EXARCU I. — Lucrare nepublicată.

3. AMOS B. D. — *Advanc. Immunol.*, 1969, 10, 251.

4. BAKER P. J., STASHAK P.W., AMSBAUGH D. F., PRESCOTT B. — *J. Immunol.*, 1974, 112, 2 020.

5. BARDAWIL W. A., TOY B. L. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1959, 80, 197.

6. BARTHOLD D. R., KYSELA S., STEINBERG A. D. — *J. Immunol.*, 1974, 112, 9.

7. BEER A. E. — *Obstet. and Gynec.*, 1969, 34, 143.

8. BEER A. E., BILLINGHAM R. E. — *J. exp. Med. Sci.*, 1970, 132, 721.

9. BEER A. E., BILLINGHAM R. E. — *Advanc. Immunol.*, 1971, 14, 1.

10. BEER A. E., BILLINGHAM R. E. — *Science*, 1973, *179*, 4 070, 240.

11. BEER A. E., BILLINGHAM R. E., HOERR R. A. — *Transplant. Proc.*, 1971, 3, 609.

12. BEER A. E., BILLINGHAM R. E., YONG S. L. — *J. exp. Med.*, 1972, *135*, 5, 1 117.

13. BEHRMAN S. J., YOSHIDA T., AMANO Y., PAINE P. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, *118*, 5, 616.

14. BILLINGHAM R. E., SPARROW E. M. — *J. exp. Med.*, 1954, 31, 16.

15. BILLINGHAM R. E., BRENT L., MEDAWAR P. B. — *Transplant. Bull.*, 1956, 3, 88.

16. BILLINGHAM R. E., SILVER W. R. — *Proc. roy. Soc. B*, 1964, 161, 168.

17. BILLINGTON W. D. — În vol.: „Immunology and development“ (sub red. Adinolfi M.), Lovenham Press Ltd., Lovenham, Suffolk, 1970.

18. BILLINGTON W. D. — *Nature*, 1964, 202, 317.

19. BLOOM B. R. — *Recherche*, 1975, *6*, 55, 336.

20. BRADBURY S., BILLINGTON W.D., KIRBY D. R., WILIAMS E. A. — *Histochem. J.*, 1970, *2*, 4, 263.

21. BURSTEIN R. H., BLUMENTHAL H. T. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1969, *104*, 5, 671.

22. BURSTEIN R. H., FRANKEL S., SOULE S., BLUMENTHAL H. T. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1973, *116*, 2, 271.

23. CASEY A. E. — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1932, 29, 816.

24. CASEY A. E. — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1934, 31, 663.

25. COHEN F., ZUELGER W. W. — *Blood*, 1967, 30, 796.

26. CURRIE G.A. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 1970, 63, 61.

27. CURRIE G. A. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1967, 74, 841.

28. CURRIE G.A., BAGSHAWE K.D. — *Lancet*, 1967, *I*, 708.

29. CURZEN P. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 1968, 75, 1 128.

30. DOUTHWAITE R.M., URBACH G. I. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1971, *109*, 7, 1 023.

31. FLEXNER S., JOHLING J. W. — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1907, 4, 156.

32. FAUVE R., HEVIN B., JACOB H., GALHARD J., JACOB F. — *Proc. nat. Acad. Sci.*, 1974, 71, 4 052.

33. GALLOIS J. M. — *Recherche*, 1975, *6*, 54, 268.

34. GANG N.F., SCHWARTZ E.J., MAJEROVICS A., CHAMPLAIN M. A. de, TRAHTENBERG E. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, *120*, 1, 73.

35. GERSHON R. K., MOKYZ M. B., MITCHELL M. S. — *Nature*, 1974, 250, 594.

36. GILL J.TH. — *Recherche*, 1975, *6*, 53, 108.

37. GURDON J.P. — *Obstet. and Gynec.*, 1971, *37*, 2, 192.

38. HATAWAY W.E., GITHENS J.H., BLACKBURN W.R., FULGINITI V., KEMPE C.H. — *N. Engl. J. Med.*, 1965, 273, 953.

39. HELLSTRÖM K.E., HELLSTRÖM J., BROWN J. — *Nature*, 1969, 224, 914.

40. HERON J., JENSEN K.G. — *Acta path. microb. scand. B.*, 1971, *79*, 4, 581.

41. HEYNER S., BRINSTER R.L., PALM J. — *Nature*, 1969, 222, 783.

42. HOFMANN K., KYANK H., STRAUBE W., KLAUSCH B. — *Fortschr. Med.*, 1975, *93*, 4, 163.

43. HULKA J.F., BRINTON V., SCHAAF J., BANEY C. — *Nature*, 1963, 198, 501.

44. ILKE F. A. — *Schweiz. Akad. med. Wiss.*, 1964, 20, 62.

45. JACKSON B. T. — *Surgery*, 1967, 62, 232.

46. JAMES D.A. — *Transplantation*, 1969, 8, 846.

47. JENKINS D. M., HERES M. G., PETERS J., RILEY J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1972, *114*, 1, 13.

48. JONES W. R. — *Nature*, 1968, 218, 480.

49. JONES B. M., KEMP R. B. — *Nature*, 1969, 221, 829.

50. JONES W.R., ING R. M., KAYE M.D. — *Austr. N.Z.J. Obstet. Gynaec.*, 1972, *12*, 4, 237.

51. KALLIS N., SNELL G. L. — *Cancer Res.*, 1951, 11, 122.

52. KALLIS N., KANDUTSCH A. A. — *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1956, 91, 118.

53. KAYE M. D., JONES W. R., ING R. M., MARKHAM R. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1971, *110*, 5, 640.

54. KERBEL R.S., EIDINGER D. — *J. Immunol.*, 1971, 106, 917.

55. KIRBY D. R. S. — *Transplantation*, 1968, 6, 1 005.
56. KIRBY D. R. S. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1970, 63, 59.
57. KIRBY D. R. S., BILLINGTON W. D., JAMES V. A. — *Transplant. Bull.*, 1966, 4, 713.
58. KIRBY D.R.S., BILLINGTON W.D., BRADBURY S., GOLDSTEIN D. — *Nature*, 1964, 204, 548.
59. KIRBY D. R. S., McWHIRTER K. G., TEITLBAUM M. S., DARLINGTON C. D. — *Lancet*, 1967, *II*, 139.
60. KOREN Z., ABRAMS G., BEHRMAN S. J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1968, 102, 340.
61. KOREN Z., ABRAMS G., BEHRMAN S. J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1968, 100, 570.
62. LANMAN J. T., DINERSTEIN J., FIKRIG S. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1962, 99, 706.
63. LITTLE C. C. — *J. Cancer. Res.*, 1974, 8, 75.
64. MARAZ A., PETRI J. B. — *Cell. Immunol.*, 1974, *10*, 3, 496.
65. MEDAWAR P. B. — *Symp. Soc. exp. Biol.*, 1953, 11, 320.
66. MEDAWAR P. B., SPAROW E. M. — *J. Endocr.*, 1956, 11, 240.
67. MICHIE D., ANDERSON N. F. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1966, 129, 88.
68. MORIN P., TESCHER M., ALCALAY D., COQUIN CARNOT, ENGELMANN P. — *J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod.*, 1975, *4*, 6, 883.
69. MOSKALEWSKI S., PTAK W., CZARNIKZ L. — *Biol. Neonat. (Basel)*, 1975, *26*, 3, 268.
70. NAKANE S. — *Nagoya med. J.*, 1973, *18*, 2, 169.
71. NISTA A., SEZZI M. L., BELLELLI L. — *Oncology*, 1973, *28*, 5, 402.
72. NYMAND G., HERON I., JENSEN K. G., LUNDSGAARD A. — *Acta path. microbiol. scand. B*, 1971, *79*, 4, 595.
73. OLDS P. J. — *Transplantation*, 1968, 6, 478.
74. OUNSTED C., OUNSTED M. — *Lancet*, 1970, *II*, 857.
75. PALM J., HEYNER S., BRINSTER R. L. — *J. exp. Med.*, 1971, 133, 1 282.
76. RUKAVINA D., VLAHOVIC C. — *Liječn Vjesn.*, 1973, *95*, 9, 489.
77. RUSINIAK B., CHAREWICZ H. — *Pol. Tyg. lek.*, 1970, *25*, 301, 1 113.
78. SALOMON J. CL. — *Recherche*, 1975, *6*, 52, 66.
79. SALOMON J. CL. — *Recherche*, 1975, *6*, 58, 640.
80. SIMMONS R. L., RUSSELL P. S. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1962, 99, 717.
81. SIMMONS R. L., RUSSELL P. S. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1966, 129, 35.
82. SIMMONS R. L., RUSSELL P. S. — *Transplantation*, 1967, 5, 85.
83. SÎRBU P. — *Bull. Fed. Soc. Gynéc. Obstét.*, 1967, 19, 223.
84. SMITH J. K., CASPARY E., FIELD E.J. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1972, *113*, 5, 605.
85. SNELL G. — *J. nat. Cancer Inst.*, 1946, 6, 303.
86. STRAUBE W., SUCHODOLETZ W.V., HOFMANN R., KLANSCH B. — *Zbl. Gynäk.*, 1973, *94*, 41, 1 462.
87. STRELKAUSKAS A. J., WILSON B. S., DRAY S. — *Nature*, 1975, 258, 331.
88. TAI YON HU, WAKSMAN B. H., TREFFERS P. H. — *J. exp. Med.*, 1974, 139, 13.
89. TAUSSIG M. J. — *Nature*, 1974, 248, 236.
90. TAYLOR P. V., HANCOCK K. W. — *Immunology*, 1975, *28*, 5, 973.
91. TEODORESCU-EXARCU I., ROTARU M., DONCIU C., ALESSANDRESCU D. — *Obstet. şi Ginec.*, 1971, *19*, 1, 1.
92. TEOH E. S. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1967, 74, 74.
93. TERASAKI P. J., MICKLEY M. R., YAMARAKI J. N., VREDOVOC D. — *Transplantation*, 1970, 9, 538.
94. THOUMSIN H., SALMON J., LAMBOTTE R. — *Rev. europ. Étud. Clin. Biol.*, 1972, 10, 976.
95. TOIVANEN P., HIRVANEN P. — *Science*, 1970, 170, 187.
96. TONGIO M. M., BERRCHI A., PFEIFFER B., MAYER S. — *Tis. Antigens*, 1971, *1*, 6, 243.
97. TUFFREY M., BISHUN N. P., BARNES R.D. — *Nature*, 1969, 221, 1 029.
98. VAN DEN BRENK — *Brit. J. Cancer*, 1974, 301, 246.
99. VIGNES A. — *Rev. franç. gynéc.*, 1967, 9, 207.
100. VOISIN G. A. — *Recherche*, 1975, *6*, 62, 1 044.
101. VOISIN G. A., CHAOUAT G. — *J. Reprod. Fertil.*, 1974, suppl. 21, 89.
102. WANG PENG J., LECKIN S., HARRIS C. — *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1973, *142*, 1, 50.
103. WOODRUFF M. F. — *Proc. Roy. Soc. B*, 1958, 148, 68.
104. WOODROW J. C., DONOHOE W. T. — *Brit. med. J.*, 1968, 4, 139.
105. ZUNIN G. — *Minerva pediat.*, 1972, *24*, 38, 1 754.

NAŞTEREA

Actul naşterii cuprinde totalitatea fenomenelor dinamice, mecanice, biochimice, metabolice etc., care au ca rezultat expulzia prin filiera pelvi-genitală a produsului de concepţie, după ce acesta a atins criteriile de viabilitate. Expulzia produsului de concepţie şi a anexelor fetale presupune coordonarea armonioasă a unui şir de fenomene materne, fetale şi placentare care reprezintă încheierea ciclului evolutiv al transformărilor instalate odată cu ovoimplantaţia, fiind de fapt mărturia încheierii evoluţiei ciclului gestaţional.

Înţelegerea coordonării numeroşilor factori care participă la determinismul şi desfăşurarea actului naşterii presupune prezentarea succintă a aspectelor fundamentale de fiziologie a parturiţiei, prin prisma participării şi transformărilor adaptativ-funcţionale a trei componente fundamentale: maternă, fetală şi placentară (4, 11).

Evoluţia normală a sarcinii şi naşterii este strîns dependentă de complexul de relaţii stabilite între aceste trei componente, iar survenirea unei modificări patologice a uneia dintre verigi va afecta atît evoluţia sarcinii, cît şi declanşarea şi desfăşurarea travaliului, conducînd în ultimă instanţă la numeroasele aspecte de morbiditate şi mortalitate perinatală.

Momentul declanşării travaliului şi evoluţia acestuia reflectă cu destulă fidelitate sincronizarea mecanismelor biofiziologice în cele trei sectoare: matern, fetal şi placentar. Numeroasele teorii propuse pentru a explica factorii determinanţi ai declanşării travaliului arată complexitatea mecanismelor incriminate şi insuficienţa cunoştinţelor în acest domeniu (1, 2). La iniţierea naşterii concură, deci, trei categorii de factori: materni, fetali şi placentari.

1. **Factorii materni** sînt:

a) factori uterini, reprezentaţi prin: distensia gravidică, creşterea şi maturizarea morfo-funcţională a structurilor uterine, acţiunea presoare exercitată de prezentaţie, cu creşterea aferenţei senzoriale, modificarea raporturilor morfo-funcţionale între componentele structurale uterine, reflectate prin cele două procese configurative (ultima conversie uterină, schimbarea formei din ultima lună de gestaţie), creşterea concentraţiei de prostaglandine în deciduă şi lichidul amniotic, creşterea concentraţiei mediatorilor (chinine, noradrenalină, histamină etc.);

b) modificări hemodinamice utero-placentare;

c) modificări imunologice consecutive îmbătrînirii placentare, care suprimă toleranţa imună;

d) modificări neuro-endocrine;

e) modificări fluido-coagulante.

Dată fiind importanţa fundamentală a acestor factori în mecanismele parturiţiei, prezentarea lor amănunţită face obiectul analizei în cadrul capitolului care analizează modificările materne din cursul sarcinii şi naşterii.

2. **Factorii fetali** se conturează a deţine un rol deosebit de important, în urma lucrărilor care au arătat o evoluţie fazică a dezvoltării mecanismelor

funcţionale fetale integrate şi coordonate la nivel hipotalamo-hipofizar (34, 60). Autorii citaţi au demonstrat că în trimestrul al doilea al gestaţiei are loc o creştere marcată a unor hormoni pituitari fetali (GH, TSH, gonadotropine, ACTH), pentru ca în decursul trimestrului al treilea să asistăm la scăderea GH şi gonadotropinelor, cu creştere marcată a ACTH şi TSH. Semnificaţia creşterii ACTH şi corticoizilor în cursul celui de al treilea trimestru, cu atingerea unor valori maxime pentru corticotropul hipofizar, pare a fi corelată cu mecanismele de răspuns fetal la solicitările de travaliu, contribuind în acelaşi timp la maturaţia biofuncţională pulmonară şi, cu mare probabilitate, şi a altor sisteme cu participare esenţială în adaptarea la viaţa extrauterină. Creşterea concentraţiei de ACTH şi a sensibilităţii corticosuprarenalei fetale la acest hormon în trimestrul al treilea de sarcină, şi mai ales în travaliu, este considerată de mulţi autori ca mecanism *trigger* al naşterii (60, 75).

O serie de date experimentale şi observaţii clinice par a demonstra rolul jucat, la specia umană, de către axul hipotalamo-hipofizo-adrenalian în declanşarea travaliului.

Dintre acestea menţionăm: greutatea mai mare a suprarenalelor fetale în naşterile premature, nivelul corticoizilor circulanţi mai crescut în cursul travaliului declanşat spontan, posibilitatea inducţiei artificiale a travaliului prin injectarea intraamniotică de corticosteroizi, asocierea frecventă între anencefalie, hipotrofie corticosuprarenaliană şi sarcina prelungită.

O serie de dovezi obţinute prin studiul biochimiei sîngelui prelevat din cordonul ombilical, corelate cu cercetarea aceloraşi parametri în sîngele matern, aduc argumente de mare valoare pentru importanţa activării funcţionale hipotalamo-neurohipofizare la om, arătînd că odată cu declanşarea travaliului se produce o creştere a concentraţiei de vasopresină şi ocitocină în circulaţia ombilicală, atestînd provenienţa fetală. Nivelul concentraţiei maxime cordonale este întîlnit în perioada expulzivă, ceea ce sugerează participarea ocitocinei fetale la actul parturiţiei.

Trigger-ul activării funcţionale a axului hipotalamo-hipofizar fetal este reprezentat de acţiunea stimulilor hipoxici şi biochimici asupra acestui complex funcţional ajuns la un anumit stadiu de maturare.

3. **Factorii placentari.** Multitudinea funcţiilor placentei şi coordonarea lor în cadrul evoluţiei ciclului gestaţional fac ca rolul jucat de acest organ tranzitoriu să fie foarte important în actul naşterii, deşi există încă numeroase discuţii privind mecanismele intime ale declanşării travaliului.

Placenta, prin sinteza de hormoni proteici şi sterolici, precum şi prin funcţiile respiratorie şi nutritivă, intervine hotărîtor în influenţarea desfăşurării actului naşterii.

Raporturile concentraţiilor hormoni proteici/hormoni sterolici, estrogeni/progesteron, alături de modificările morfofiziologice vilozitare şi de biochimie tisulară, influenţează în mod decisiv evoluţia sarcinii, declanşarea travaliului şi adaptarea materno-fetală la condiţiile desfăşurării acestuia. În cadrul numeroşilor factori menţionaţi vom analiza mai amănunţit modificarea raportului estrogeni/progesteron, dat fiind că aceşti doi steroli au fost amplu studiaţi din punct de vedere al rolului jucat în actul parturiţiei (1,6,33).

Creşterea concentraţiei de progesteron determină o sporire morfo-funcţională a β-receptorilor adrenergici, ale cărei consecinţe sînt scăderea excitabilităţii şi relaxarea miometrială. Scăderea concentraţiei de progesteron cu creşterea estrogenilor — modificări ce caracterizează declanşarea travaliului — stau la baza sporirii excitabilităţii şi contractilităţii miometriale prin intermediul stimulării activităţii α-receptorilor (58). Modificările raportului estrogeni/progesteron influenţează atît α- şi β-receptorii, cît şi comportamentul bioelectric şi schimburile ionice la nivelul celulei miometriale şi interstiţiului (59, 60). Între acestea amintim scăderea concentraţiei de potasiu intracelular care însoţeşte diminuarea progesteronului placentar şi al cărui efect evident este scăderea potenţialului de membrană. Efectul hiperpolarizant al progesteronului este binecunoscut, fiind obiectivizat prin scăderea potenţialului de membrană pînă la — 60 mV la nivelul ariei de inserţie placentară. Prin intermediul acestui fenomen de hiperpolarizare se realizează inactivarea mecanismelor de transport activ membranar al ionilor de sodiu, blocînd astfel cuplarea excitaţie-contracţie.

Clasicul concept privind blocajul progesteronic, formulat experimental de Courrier şi susţinut la om de Csapo, este argumentat prin hiperpolarizarea membranei celulei miometriale determinată de progesteron, la care se adaugă creşterea fixării de calciu şi, probabil, acţiunea inhibitoare exercitată asupra ATP-azei (41).

Rolul progesteronului în reglarea fenomenelor biochimice şi a contracţiilor miometriale pare a fi corelat cu concentraţia mare intra- şi extracelulară, determinată de modificările biosintezei şi inactivării sale, cantitatea medie de progesteron produsă de placenta la termen fiind de aproximativ 500 mg/24 de ore, iar timpul de înjumătăţire de 5 min. (45).

Creşterea concentraţiei de estrogeni în cursul trimestrului al treilea, mai ales în zilele premergătoare travaliului, duce la contrabalansarea efectelor progesteronice. Estrogenii determină creşterea concentraţiilor de norepinefrină şi acetilcolină.

În etapa actuală încercarea definirii ecosistemului reproducerii umane prin invocarea analizei sistemelor presupune acceptarea unei cauzalităţi multifactoriale a evoluţiei sarcinii şi a declanşării naşterii. Prezentarea simplificată presupune acceptarea intervenţiei unor mecanisme antagonice, care au la bază procesele fundamentale de excitaţie şi inhibiţie a contractilităţii.

Ţinta acestor procese fundamentale este celula miometrială care a suferit transformări profunde pe parcursul desfăşurării ciclului gestaţional. Gruparea sinoptică a factorilor care intervin asupra comportamentului celulei miometriale este prezentată în tabelul XXI.

TABELUL XXI

FACTORII CARE INFLUENŢEAZĂ COMPORTAMENTUL CELULEI MIOMETRIALE
(REPRODUS DUPĂ F. BEGUIN) (16 a)

Stimulare	Inhibiţie
Ocitocină-vasopresină	Progesteron
Estrogeni	Estrogeni
Hipofiză şi corticosuprarenale fetale	
Flux sanguin uterin scăzut	Flux sanguin uterin crescut
Distensie uterină	
Prostaglandine	
Stimularea α-receptorilor prin intermediul mediatorilor adrenergici	Stimularea β-receptorilor prin intermediul mediatorilor adrenergici
Creşterea permeabilităţii membranei celulare	Scăderea permeabilităţii membranei celulare
Hipopolarizarea membranei celulare	Hiperpolarizarea membranei celulare
Creşterea frecvenţei şi propagării potenţialului de acţiune	Diminuarea frecvenţei şi propagării potenţialului de acţiune

Declanşarea travaliului are la bază participarea, în grade şi secvenţe diferite, a factorilor materni, fetali şi placentari care acţionează pe uterul pregătit anterior prin biotransformările suferite în cursul ciclului gestaţional. Factorul declanşator continuă să creeze numeroase teorii, între care menţionăm:

1. Teoria blocajului progesteronic (Courrier, Csapo), ale cărei aspecte au fost discutate.

2. Teoria ocitocică (18), în sprijinul căreia se aduc următoarele argumente:

— creşterea sensibilităţii uterului gravid la ocitocice evoluează concomitent cu vîrsta gestaţiei;

— lipsa declanşării travaliului la termen la feţii anencefali cu absenţa neurohipofizei;

— cercetările experimentale ale lui Chard privind rolul ocitocinei fetale în declanşarea şi întreţinerea travaliului la oi;

— inducţia declanşării travaliului prin administrarea de ocitocină exogenă.

Dar teoriei ocitocice i-au fost aduse şi o serie de obiecţii, printre care:

— desfăşurarea normală a travaliului la femeile cu patologie neurohipofizară de tip diabet insipid, consecinţele patologiei retrohipofizei în aceste cazuri fiind reprezentate în special de insuficienţa procesului de lactaţie;

— blocarea eliberării de octapeptide retrohipofizare cu ajutorul etanolului nu înlătură întotdeauna activitatea contractilă miometrială;

— dificultăţile întîlnite în practică în inducţia sau stimularea unor travalii cu ajutorul doar al ocitocinei;

— studiul comparativ al comportamentului celulelor mio-epiteliale şi miometriale în cursul travaliului arată lipsa contracţiilor la nivelul structurilor mio-epiteliale mamare, deşi acestea sînt de 10—20 de ori mai sensibile la administrarea de ocitocină;

— cercetarea radioimunologică a concentraţiei ocitocinei în sînge şi urină în cursul travaliului nu evidenţiază modificări cantitative semnificative.

Aceste date atestă particularităţile comportamentului fibrei miometriale în cursul parturiţiei, evidenţiind că ocitocina, deşi reprezintă unul dintre factorii de influenţare, nu poate explica integral fiziologia travaliului spontan.

3. Teoria prostaglandinică se bazează pe cercetările ce au evidenţiat creşterea concentraţiei de prostaglandine F_2 şi E_1, E_2 la nivelul deciduei şi lichidului amniotic, în cursul şi premergător travaliului, precum şi pe demonstrarea efectului inhibitor exercitat de drogurile antiinflamatorii nesterolice (indometacinul şi naproxenul), care blochează acetilsintetaza şi, deci, producţia de prostaglandine.

4. Conceptul lui Theobald susţine, că pentru declanşarea travaliului factorii fundamentali sînt reprezentaţi prin creşterea sensibilităţii uterine ca urmare a distensiei şi atingerii raportului optim dintre estrogeni şi progesteron, ocitocina avînd rol declanşator. În cadrul acestei teorii, factorii fetali, reprezentaţi prin axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, intervin mai ales în întreţinerea desfăşurării fenomenelor contractile. Autorul aduce ca argumente cercetările experimentale de extirpare hipofizară la oi, urmate de întîrzierea declanşării travaliului şi prelungirea duratei de gestaţie, în timp ce administrarea de ACTH sau corticoizi determină naşterea prematură.

Activarea funcţională a complexului hipotalamo-hipofizar fetal, cu descărcarea unor cantităţi mari de vasopresină şi ocitocină, joacă rol important în declanşarea şi întreţinerea contractilităţii miometriale, deşi semnificaţia acestui proces este foarte discutabilă din punct de vedere al rolului de mecanism iniţiator sau de participare cumulativă în cadrul multiplilor factori care acționează pe miometrul pregătit în cursul gestației.

5. Conceptul modificărilor biochimice miometriale atribuie rolul inițiator în declanșarea travaliului scăderii monoaminooxidazelor care determină creșterea norepinefrinei și a 5-hidroxitriptaminei, la care se adaugă creșterea chininelor, în asociație sinergică sau permisivă cu ocitocina (22).

6. Teoria imunologică se bazează pe constatarea apariției unor concentrații crescute de anticorpi antitrofoblăstici începînd din săptămîna a 38-a a gestației, ca urmare a senescenței placentare, a pierderii capacității de biosinteză hormonală și a diminuării fenomenelor de toleranță imună.

În cadrul tuturor teoriilor propuse, maturizarea fibrei miometriale, cu atingerea pragului optim de excitație, ca urmare a distensiei, modificărilor biochimice și bioelectrice induse hormonal și evolutiv, joacă un rol fundamental în apariția contractilității specifice actului nașterii.

Numeroasele teorii propuse pentru explicarea declanșării travaliului, din care am schițat doar cîteva, reflectă complexitatea mecanismelor inițiatoare, precum și variabilitatea interconectării factorilor materni, fetali și placentari (1, 33, 41). Această diversitate de mecanisme explică numeroasele aspecte de fiziopatologie a declanșării și evoluției travaliului, precum și eșecul multor terapii folosite în dirijarea sau temporizarea lui.

Cercetările efectuate de diverși autori privind participarea diferiților factori la inițierea travaliului au condus la formularea a două ipoteze privind desfășurarea proceselor contractile miometriale din parturiție:

a) existența unor mecanisme diferențiate pentru declanșarea travaliului și evoluția lui;

b) acceptarea conceptului mecanismului unic, cu diferențe cantitative și calitative, care stă la baza declanșării și întreținerii evoluției contractilității miometriale.

Transformările uterului în sarcină și parturiție

Organul gestant suferă o serie de modificări morfo-funcționale în cursul evoluției sarcinii și parturiției.

Sub influența hormonilor sterolici, polipeptidici și proteici de origine maternă și placentară, uterul crește de la 6—7 cm lungime la 35—37 cm, concomitent cu sporirea capacității sale de la 3—5 ml la 4 000 — 5 000 ml (1.)

Creșterea uterină în sarcină prezintă o serie de particularități, corelate cu evoluția acesteia. Într-o primă etapă asistăm la un proces de creștere și dezvoltare indus predominant hormonal și avînd la bază procese de hipertrofie și hiperplazie miometrială, reflectate prin creșterea grosimii peretelui miometrial, care atinge 2 cm în luna a patra. Începînd din trimestrul al doilea de sarcină, pînă la începutul celui de al treilea trimestru, predomină fenomenele de hipertrofie a fibrelor miometriale, cu augmentarea organitelor intracelulare (mitocondrii, ribozomi, reticul endoplasmic, aparat Golgi, miofilamente etc.). Asociat modificărilor structurale musculare apar transformări la nivelul structurilor glicoproteice fibrilare și al substanței fundamentale. Începînd de la mijlocul trimestrului al treilea, creșterea și dezvoltarea uterului gravid se realizează mai ales pe seama distensiei, reliefată prin configurație cilindrică și diminuarea grosimii peretelui, care ajunge la 0,5—1 cm. Procesul de creștere prin distensie este mai pronunțat în ultimele patru săptămîni de sarcină, cînd are loc schimbarea configurației de la forma cilindrică la cea sferică, determinată de noile raporturi dintre forțele de distensie și cele de presiune (41).

Conform legii lui Laplace, tensiunea la nivelul pereților unei sfere cu rază similară aceleia a unui cilindru este jumătate din cea de la nivelul cilindrului. Aplicată la condițiile hidrostatice uterine, legea lui Laplace poate fi formulată astfel:

$$P = (2\,W/R)\,T,$$

în care:

P = presiunea uterină
W = grosimea uterului
R = raza uterină
T = tensiunea în perete

Această lege explică coborîrea fundului uterin cu 3—4 cm în ultimele două-trei săptămîni ale sarcinii, precum și schimbarea configurației uterine.

Modificările structurale îmbracă aspecte diferite în funcție de zona topografică, dat fiind aspectul heterogen structural și funcțional, care îmbină două condiții fundamentale:

a) forța motrice reprezentată prin structurile corporeale;

b) forța de rezistență (filiera) constituită din istm și col.

Această diferență morfo-fiziologică obligă la prezentarea separată a celor două componente.

Miometrul cuprinde aproximativ 50% țesut conjunctiv bogat în fibre colagene și mucopolizaharide, la care se adaugă fibre elastice și substanță fundamentală. Structura conjunctivă colagenă și elastică este supusă acțiunii hormonilor sarcinii și enzimelor placentare, facilitînd creșterea și dezvoltarea uterină fără modificări ale rezistenței parietale. Aceste structuri intervin de asemenea în modularea și regularizarea contracției uterine și reglarea distribuției irigației utero-placentare în cursul parturiției (1, 2, 41).

Componenta musculară, care reprezintă 50% din miometrul corporeal, suferă de asemenea o serie de modificări morfologice, biochimice și fiziologice în decursul desfășurării ciclului gestațional. Dimensiunile fibrelor cresc de la 50—90 μ lungime și 2—4 μ grosime la 500—800 μ și, respectiv, 5—10 μ. Aceste modificări morfologice globale se însoțesc de creșterea cantitativă și hipertrofia organitelor celulare, creșterea biosintezei proteinelor contractile și a suportului energetic.

Cele aproximativ 200 000 de celule musculare miometriale întîlnite în uterul la termen vor prezenta o creștere remarcabilă a conținutului în actomiozină, cu o dezvoltare foarte mare a suprafeței membranei celulare (41). Această sporire a suprafeței membranei celulare se însoțește de o creștere și diferențiere corespunzătoare a receptorilor de membrană, care vor permite o coordonare a proceselor contractile prin intermediul mediatorilor endogeni (nervoși, hormonali, histaminici, prostaglandinici etc.). Dezvoltarea numerică și calitativă a receptorilor de membrană dă posibilitatea coordonării proceselor biofizice și biochimice între unitățile structurale miometriale, prin intermediul α- și β-receptorilor, al mediatorilor histaminici, bradikininici, prostaglandinici și ocitocinici, în concordanță cu particularitățile desfășurării actului parturiției (69). (Fig. 55).

Zona istmico-cervicală prezintă și ea o serie de transformări morfo-funcționale concordante cu structura sa, care constau în predominanța elementelor fibro-conjunctive și elastice și diminuarea marcată a fibrelor musculare în sens descendent. Constituția conjunctivo-elastică la acest nivel explică distensibilitatea istmică cu formarea segmentului inferior, precum și particularitățile comportamentului ariei segmento-cervicale în cursul evoluției travaliului (46).

La nivelul colului uterin structurile conjunctivo-elastice formează 90% din țesut, în timp ce fibrele musculare reprezintă numai 10%.

Modificările uterine din sarcină apar foarte bine conturate clinic, procesele de la nivelul colului și segmentului fiind reprezentate mai ales prin transformări de consistență, determinate de acțiunea hormonilor și enzimelor placentare, al căror rezultat este schimbarea stării de agregabilitate și a comportamentului fizico-chimic al fibrelor și substanței fundamentale. Modificările structurilor conjunctive istmico-cervicale evoluează lent, debutînd încă din cursul primului trimestru și atingînd apogeul în apropierea termenului (49).

Cercetări constînd în administrarea de estrogeni și relaxină la șoareci au evidențiat că acești hormoni induc modificări cervicale caracterizate prin înmuierea colului și creșterea conținutului extracelular de apă. Observațiile privind patologia de dilatație în cazurile cu deficit de sulfatază placentară, alături de experiențele privind acțiunea diferiților hormoni placentari pro-

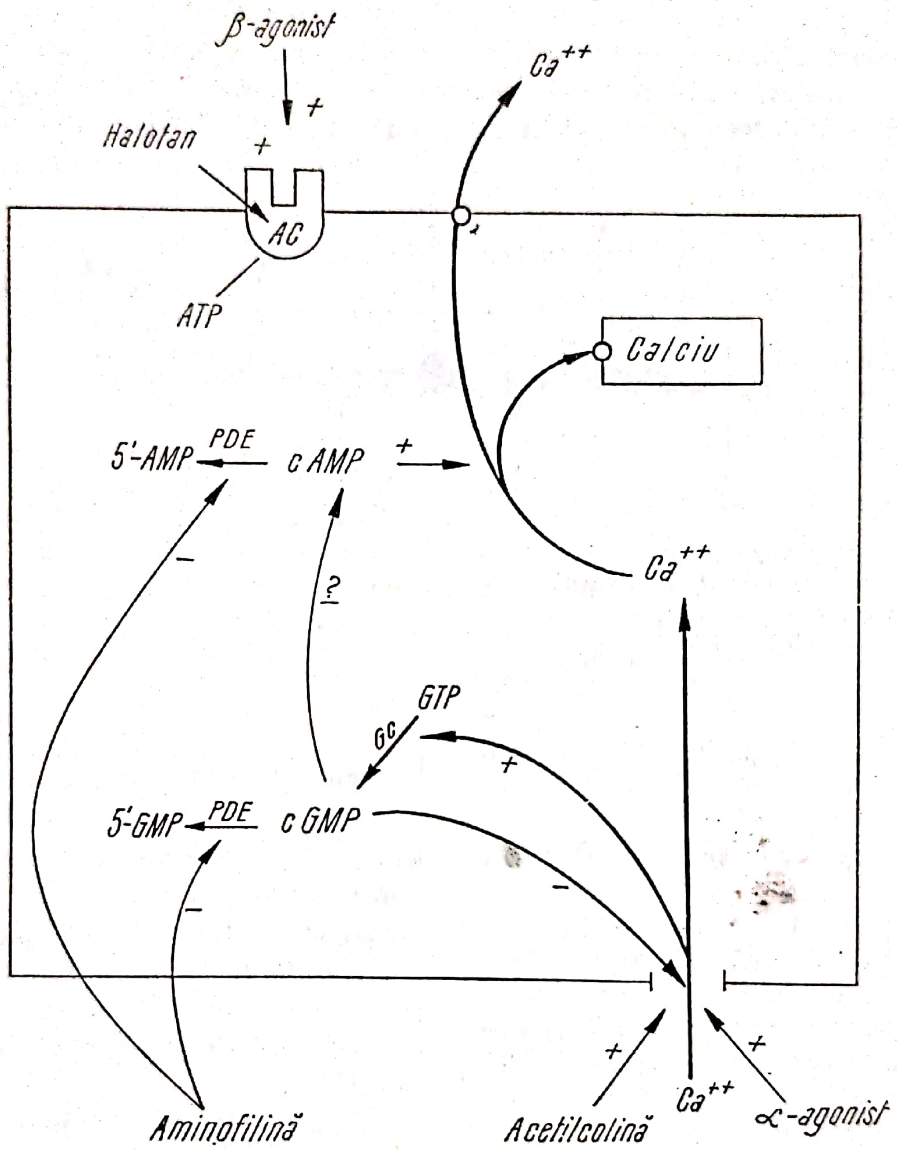


Fig. 55 — Corelația dintre AMP și GMP în procesul de recepție membranară pe mușchiul neted și impactul substanțelor farmacologice (reprodusă după Y. Vulliemoz).

teici și sterolici asupra structurilor cervico-istmice, fundamentează conceptul transformărilor conjunctivo-elastice sub influență hormonală și enzimatică placentară.

Modificarea structurii glucozaminoglicanilor și a activității colagenazelor și proteazelor determină transformările observate în cursul proceselor de dilatație, care constau histologic în tasarea, îngustarea și compartimentarea fasciculară a fibrelor. Aceste fenomene țin de schimbările survenite la nivelul substanței fundamentale, reliefate prin creșterea concentrației hidroxiprolinei (aminoacid specific țesutului conjunctiv), tirozinei și fenilalaninei (31) (Fig 56).

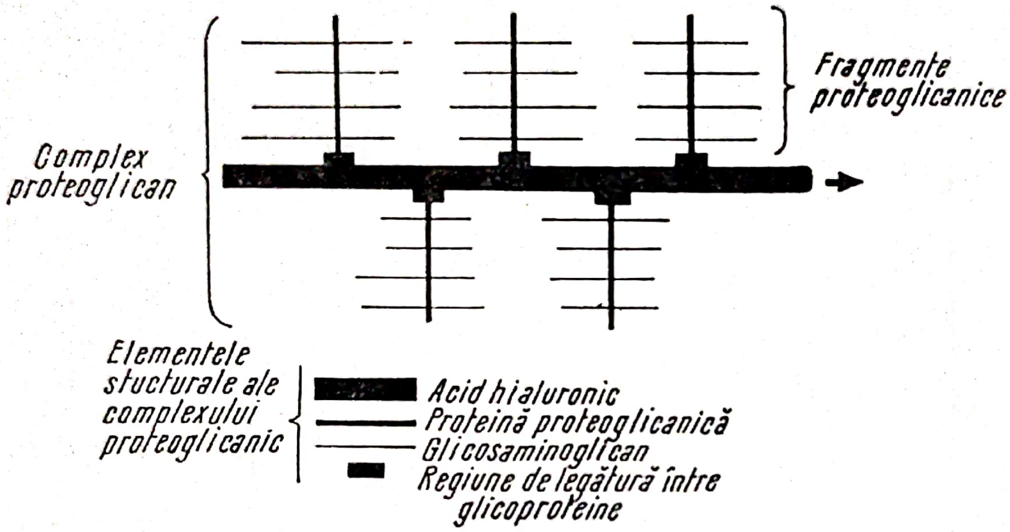

Fragmente proteoglicanice
Complex proteoglican
Elementele structurale ale complexului proteoglicanic
Acid hialuronic
Proteină proteoglicanică
Glicosaminoglican
Regiune de legătură între glicoproteine

Fig. 56 — Relațiile histofuncționale ale structurilor proteo-gliconice de la nivel cervico-segmentar (reprodusă după D. N. Danforth).

Aceste diferențe structurale și comportamentale de la nivelul celor două zone ale organului gestant explică particularitățile funcționale specifice fiecăreia și stau la baza diferitelor controverse privind mecanismele dilatației, în care se discută solidarizarea și ierarhizarea funcțională corp-col în procesul dilatației.

Creșterea și dezvoltarea uterină, împreună cu modificările morfo-funcționale și biochimice corporeale și cervico-istmice, au la bază un cumul de factori, între care un rol important îl dețin cei genetici, neuro-hormonali și vasculari, interferențele fiziologice și agresiunile patologice din cursul etapelor fundamentale de embrio-morfogeneză genitală și de dezvoltare post-natală etc.

Transformările suferite de structurile miometriale în cursul evoluției sarcinii creează premisele apariției activității contractile eficient coordonate, care stă la baza actului nașterii.

Contracția uterină

Contracția uterină are la bază fenomenele de depolarizare caracteristice tuturor structurilor excitabile. Modificările de potențial ale celulei miometriale au determinism endogen și activare automată. Comportamentul fibrei miometriale se fundamentează pe fenomene de automatism, însoțite de schimburi active transmembranare de ioni, care determină procese de depolarizare. Fenomenele de depolarizare pot genera un potenţial lent, care nu se propagă, sau un potenţial de acţiune, care se propagă din aproape în aproape, diferenţa dintre cele două tipuri de potenţial fiind probabil doar de ordin cantitativ.

Propagarea potenţialului are la bază aceleaşi fenomene de membrană care generează unda contractilă la nivelul celor doi *pace-maker*-i, localizaţi aproximativ la nivelul joncţiunilor uterotubare. Deşi nu se poate discuta despre formaţiuni anatomice şi histologice bine individualizate, datele de fiziologie miometrială admit existenţa a doi *pace-maker*-i, dintre care cel drept ar deţine rolul de coordonare. Fenomenele electrice de membrană care comandă contracţiile musculare sînt reprezentate prin procese de depolarizare şi hiperpolarizare, aceste modificări funcţionale ale membranei fiind corelate cu mobilizarea calciului şi realizînd cuplarea excitaţiei cu contracţia. Hiperpolarizarea diminuează excitabilitatea şi implicit activitatea contractilă (22). Depolarizarea subliminară permanentă creează o stare de hiperexcitabilitate care duce la sporirea activităţii contractile.

Contracţia uterină apare ca o undă care se propagă în masă cu o viteză de 1—2 cm/sec., cuprinzînd întreg organul pe parcursul a 10—20 sec. Miograma arată că fiecare contracţie are o perioadă de latenţă, de contracţie propriu-zisă, de apogeu contractil, de decontracţie şi de stare intercontractilă.

Desfăşurarea travaliului este strîns corelată cu gradul de armonizare funcţională a fibrelor miometriale. Pe modelul biologic sincronizarea elementelor contractile şi armonizarea funcţională cu structurile de rezistenţă cervicoistmică prezintă o serie de imperfecţiuni care stau la baza neconcordanţei modelului matematic al dilataţiei cu fenomenele naturale.

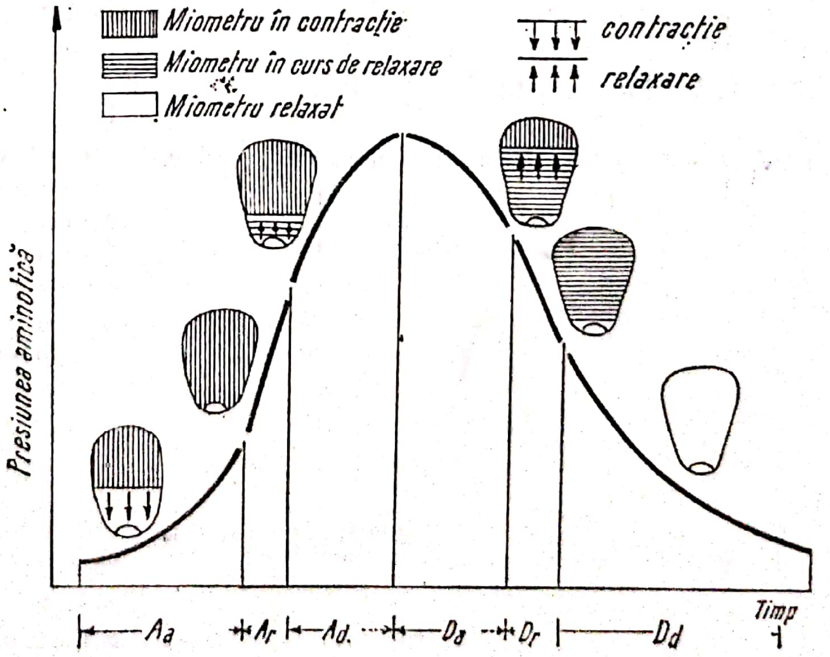
Contracţia miometrială prezintă o serie de particularităţi de mare importanţă practică, între care menţionăm triplul gradient descendent, descris de Caldeyro Barcia (24), care constă în:

— propagarea undei contractile de la corp la col;

— diminuarea duratei contracţiei de la nivel fundic la nivel cervical;

— scăderea intensităţii contractile de sus în jos (Fig. 57).

Fig. 57 — Procesele fiziologice de invazie şi de retragere a contracţiei uterine, evidenţiate prin înregistrarea presiunii amniotice. *Aa* = contracţia şi propagarea; *Ar* = modificarea presiunii amniotice; *Ad* = debutul relaxării cervicale; *Da* = debutul relaxării uterine; *Dr* = conversia contracţie-relaxare; *Dd* = relaxarea totală (reprodusă după H. Jenssen).

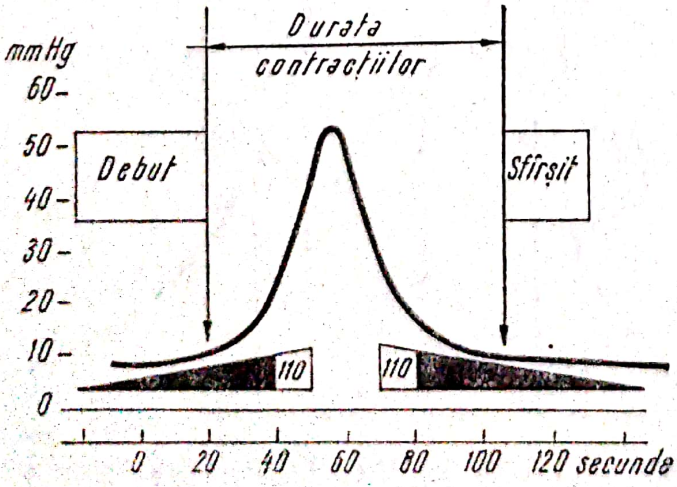


Înţelegerea aportului adus de şcoala de fiziologie obstetricală din Montevideo în elucidarea unor aspecte practice ale naşterii necesită mai întîi precizarea cîtorva termeni folosiţi curent de reprezentanţii acestei şcoli.

Tonusul uterin reprezintă presiunea minimă, exprimată în mm Hg, prezentă în intervalul dintre contracţii. Valoarea tonusului uterin în cursul travaliului diferă în funcţie de dilataţie şi starea membranelor, el fiind în medie de 3,87 mm Hg în momentul debutului contractilităţii miometriale, care stă la baza declanşării naşterii, pentru a ajunge la valori de 12—14 mm Hg la dilataţia de 6—7 cm şi a fi diminuată statistic semnificativ ($p < 0,05$) în cazul rupturii premature a membranelor în diferitele etape ale dilataţiei.

Amplitudinea sau *intensitatea contracţiei* constă în diferenţa, exprimată în mm Hg, dintre presiunea amniotică maximă şi tonusul din perioada intercontractilă. Amplitudinea contracţiei creşte progresiv cu evoluţia dilaţiei, de la valori medii de 26 mm Hg la începutul travaliului, pînă la 50 mm Hg în partea a doua a perioadei de dilataţie. Frecvenţa contracţiilor uterine creşte de la 3,5 în interval de 10 min., în momentul începutului travaliului, pînă la 5—5,8 în 10 min. la sfîrşitul acestuia (Fig. 58).

Fig. 58 — Aspectul grafic al contracţiei uterine.



Coeficientul de variaţie măsoară neregularitatea ritmului contractil şi este desemnat drept indice de aritmie uterină. Corelaţia dintre coeficientul de variaţie şi intensitatea contracţiei uterine este invers proporţională.

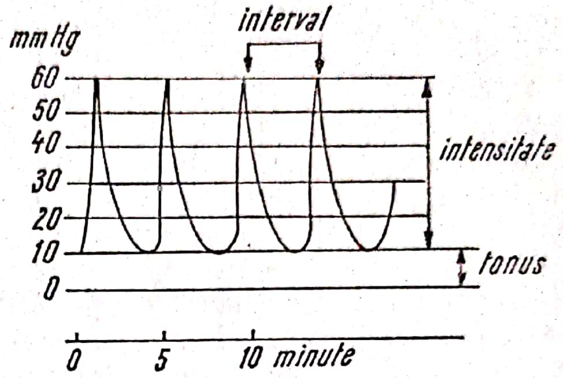


Fig. 59 — Calculul activităţii contractile uterine în unităţi Montevideo.

Activitatea uterină din travaliu este exprimată în unităţi Montevideo (U.M.), care reprezintă expresia în mm Hg a multiplicării frecvenţei contracţiilor uterine cu amplitudinea acestora pe un interval de timp de 10 minute (22) (Fig. 59).

Activitatea uterină evaluată în U.M. creşte, odată cu evoluţia travaliului, de la 70 U.M. pînă la 260 U.M./10 min. Indicele de variabilitate sau aritmie uterină scade pe măsura evoluţiei travaliului şi pare a fi mai diminuat în cazurile cu membrane intacte, comparativ cu cele cu ruptură prematură de membrane sau după ruperea artificială intempestivă a membranelor. Transpuse în practica clinică, aceste date de fiziologie permit înţelegerea unei serii de particularităţi ale desfăşurării travaliului în cele două faze, de dilataţie şi expulzie.

Corelaţia pozitivă demonstrată dintre activitatea uterină şi amplitudinea contracţiei este mai semnificativă la dilataţii de peste 5 cm, în timp ce corelaţia statistică dintre activitatea uterină şi frecvenţa contracţiei uterine în prima parte a perioadei de dilataţie (pînă la 5 cm) este mai puţin semnificativă. Aceste diferenţe de semnificaţie în decursul celor două faze ale dilataţiei permit orientarea diferenţiată în dirijarea practică a travaliului.

Şcoala de la Montevideo, pe baza studiilor efectuate în perioada 1952—1974 privind analiza presiunii intramiometriale şi intraamniotice, corelată cu modificările de hemodinamică utero-placentară şi de frecvenţă cardiacă fetală, prelucrate statistic prin computerizare, formulează o serie de particularităţi ale contractilităţii uterine din cursul primei părţi a perioadei de dilataţie:

— corelaţia statistică negativă dintre amplitudinea şi frecvenţa contracţiilor uterine;

— absenţa corelaţiei dintre durata şi frecvenţa contracţiilor uterine;

— absenţa corelaţiei dintre amplitudinea şi durata contracţiilor uterine;

— corelaţia statistic pozitivă între tonusul şi frecvenţa contracţiilor uterine.

Particularităţile corelaţiilor din partea a doua a dilataţiei constau în:

— corelaţia pozitivă între amplitudinea şi frecvenţa contracţiilor uterine dureroase;

— corelaţia statistic negativă între tonusul uterin şi frecvenţa contracţiilor uterine.

Datele de fiziologie miometrială acumulate în ultimii ani, prin folosirea diverselor tehnici (presiune intraamniotică, electromiografii, presiune intramiometrială, studii histochimice etc.), permit susţinerea conceptului autoreglării miogene a desfăşurării travaliului normal spontan.

Particularităţile contracţiilor uterine în diferitele etape ale naşterii, precum şi variabilitatea de la o contracţie la alta în decursul aceleiaşi perioade, par a fi corelate cu gradul funcţionalităţii armonioase a componentelor structurale care formează blocul funcţional utero-segmento-cervical.

Pentru explicarea armonizării funcţionale a acestor componente cu structură aşa de variată s-a încercat elaborarea unei serii de teorii, dintre care menţionăm:

a) sistemul unităţilor contractile foarte mici, propus de Lewin în 1977 (41), în care se consideră că diversele unităţi se află în orice moment în diferite stări funcţionale, cum ar fi faza activă, refractară şi/sau de recrutare, cu o durată constantă a primelor două şi variabilă a celei de recrutare. Modificările presoare determinate de contracţia uterină la nivelul peretelui miometrial, lichidului amniotic şi craniului fetal vor fi concordante cu numărul unităţilor active recrutate de respectiva contracţie. Transformările induse de evoluţia gestaţiei determină o creştere a sincronizării unităţilor active, pentru ca în momentul declanşării travaliului şi apoi, pe măsura evoluţiei acestuia, să se realizeze augmentarea numărului unităţilor aflate în perioada de recrutare, fapt exteriorizat prin creşterea frecvenţei şi amplitudinii contracţiei uterine.

Conceptul lui Lewin permite de asemenea conturarea noţiunii de *pacemaker* funcţional, cu localizare la nivelul coarnelor, prin creşterea sincronizării unităţilor active din această zonă şi caracterul premergător al activării faţă de celelalte unităţi active.

Recuperarea capacităţii contractile, durata perioadei refractare, regularitatea apariţiei contracţiilor uterine sînt determinate de fenomene de biochimie celulară, hemodinamică utero-pelviană şi de recepţie de membrană.

În cadrul acestui concept, ocitocina acţionează prin scăderea perioadei refractare, cu creşterea indicelui de recrutare a unităţilor active, în timp ce β-mimeticele îşi exercită acţiunea prin intermediul modificărilor vasculare, ducînd la alungirea perioadei refractare, cu păstrarea sincronizării unităţilor active.

b) Conceptul lui Wynn (71) susţine că funcţionalitatea structurilor miometriale este strîns corelată cu elementele ce formează trama conjunctivo-elastică, realizînd astfel un bloc funcţional cu armonizare adaptativă progresivă cu desfăşurarea travaliului.

Procesele fiziologice miometriale în travaliu pot fi schiţate deci astfel: contracţie-propagare-relaxare. Trecerea de la starea de relaxare la cea de contracţie este iniţiată la nivelul coarnelor şi se propagă, sub forma undei contractile, la întregul organ, conform triplului gradient descendent. Traducerea acestor modificări pe graficele de înregistrare presorie (miometrială şi amniotică) permite individualizarea a două faze:

— o pantă ascendentă, corespunzătoare propagării şi creşterii contracţiei;

— o fază de cumulare contracţie-relaxare.

Aceste caracteristici se repercutează asupra aspectului contracţiilor în travaliul normal, precum şi asupra comportamentului diferenţiat în cursul dirijării medicamentoase, ocitocice şi sedativo-antispastice.

Indiferent de conceptul fiziologic adoptat, comportamentul uterului în cursul dilataţiei poate fi comparat cu acela al unei sfere cu pereţi heterogeni, în cadrul căreia presiunea de la nivelul pereţilor şi a conţinutului se va repercuta diferit asupra diverselor componente. Modificările morfo-fiziologice din sarcină, care duc la dezvoltarea preponderentă corporeală şi ramolirea cervicală, creează o modificare a relaţiilor dintre forţa contractilă miometrială şi rezistenţa cervicală. Considerînd punga gestaţională ca un sistem hidraulic, transmisia efectului contracţiei uterine asupra structurilor cervicale ramolite este dependentă de modificările presorii interstiţiale şi amniotice, la care se asociază rolul de piston al pungii amniotice, exercitat pe toată durata păstrării sale intacte. Dezechilibrul de la nivelul sistemului hidraulic gestaţional, determinat de modificările morfologice (formă, grosime), biochimice şi de ramolirea cervicală, este accentuat, în cursul travaliului, prin creşterea progresivă a amplitudinii şi duratei contracţiei uterine şi prin scăderea rezistenţei cervicale (4). Ruperea pungii amniotice suprimă rolul stabilizator şi de repartiţie uniformă a efectelor contractile uterine, asigurat de lichidul amniotic. Un alt efect al ruperii membranelor este reprezentat de retracţia fibrelor musculare, care, spre deosebire de fenomenul similar de la fibra striată, nu se repercutează asupra forţei contractile, datorită particularităţilor funcţionale de adaptare plastică specifice fibrei netede. Raportul dintre forţa contractilă şi evoluţia prezentaţiei diferă în funcţie de situaţia acesteia faţă de strîmtoarea superioară. În momentul angajării aria segmento-cervicală devine o zonă fixă în jurul căreia pivotează întreaga forţă miometrială. Concomitent cu evoluţia intrapelviană a mobilului fetal, asistăm la o reducere spaţială a miometrului contractil, cu apariţia unor contracţii uterine fundice de aspect tonic, care nu modifică regimul presiunilor interstiţiale. În travaliile care evoluează cu ruptură prematură de membrane transmiterea efectului contracţiei la nivel fetal se realizează neuniform, generînd frecvent patologia de cordon. Efectul de accelerare a dilataţiei prin ruptura membranelor este explicat prin modul în care aceasta realizează repartiția forței dezvoltate de contracția uterină și explică inconstanța rezultatelor favorabile obținute prin ruperea artificială a membranelor. Odată cu ruperea membranelor, punctul de aplicare a forței miometriale poate fi descompus în două forțe, una longitudinală și alta centrifugă. Efectele contracției exercitîndu-se pe linie interstițială și prin intermediul prezentației, aria de solicitare este reprezentată de zona segmento-cervicală (32). Pe lîngă modificările caracteristice contracției de tip izometric și izotonic, ruptura membranelor mai acționează și prin modificările vasculo-deciduale produse de prezentație la nivelul suprafeței cervico-segmentare, care, prin intermediul semnalizării biochimice (prostaglandine, chinine) și nervoase, vor realiza, între alte efecte, augmentarea secreției de ocitocină.

Schematic evoluția fenomenelor contractile și a modificărilor cervicale în cursul travaliului poate fi privită ca rezultanta interacțiunii dintre contracția uterină, a cărei forță crește continuu, și scăderea progresivă a eficienței rezistenței cervicale.

Jocul dintre tonusul și lungimea fibrei miometriale, corelat cu faza de evoluție a travaliului și starea membranelor, stă la baza evoluției diferențiate a modificărilor uterine care cuprind o fază izometrică, una tranzitorie și alta izotonică. Modelul grafic și matematic al fiecăreia dintre faze, corelarea cu stadiul de evoluție a travaliului sînt prezentate în Fig. 60.

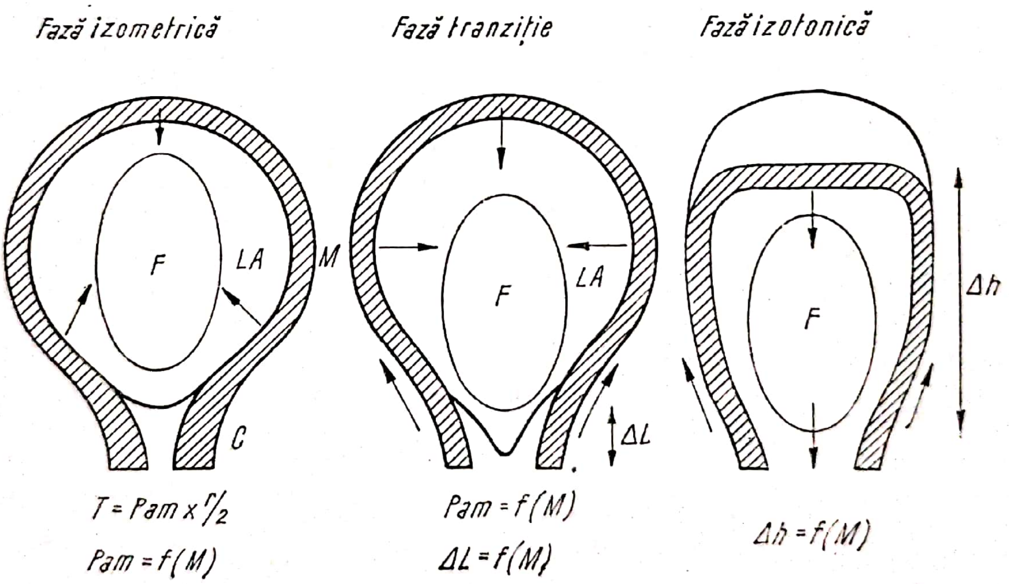


Fig. 60 — Aspectele evolutive ale fiziologiei miometriale în cursul primelor două perioade ale travaliului.

Situația prezentației în raport cu strîmtoarea superioară va influența modul desfășurării dilatației, mai ales în ruptura prematură de membrane. În aceste cazuri, atunci cînd prezentația este mobilă și nu permite o cumulare a efectelor contracției uterine, se creează premisele distociei de dilatație. Acest tip de distocie are geneză plurifactorială prin participarea patologiei de acomodare și a dissinergiei dintre forța longitudinală și centripetă, care într-o primă etapă generează efecte vasculo-metabolice, pentru ca prin persistenţă să determine apariţia modificărilor tisulare, al căror cadru va fi descris ulterior.

Modelul biologic al dilataţiei, datorită aspectului heterogen al structurii uterine şi numeroaselor posibilităţi de relaţie dintre prezentaţie şi strîmtoarea superioară, nu poate fi reprodus matematic şi biofizic decît cu mare aproximaţie. Modelul matematic al dilataţiei are la bază formula lui Lagrange (4):

$$T = \frac{pr^2}{2}$$

Din această formulă generală derivă următoarea formulă, care apare grafic în schema lui Assus (Fig. 61).

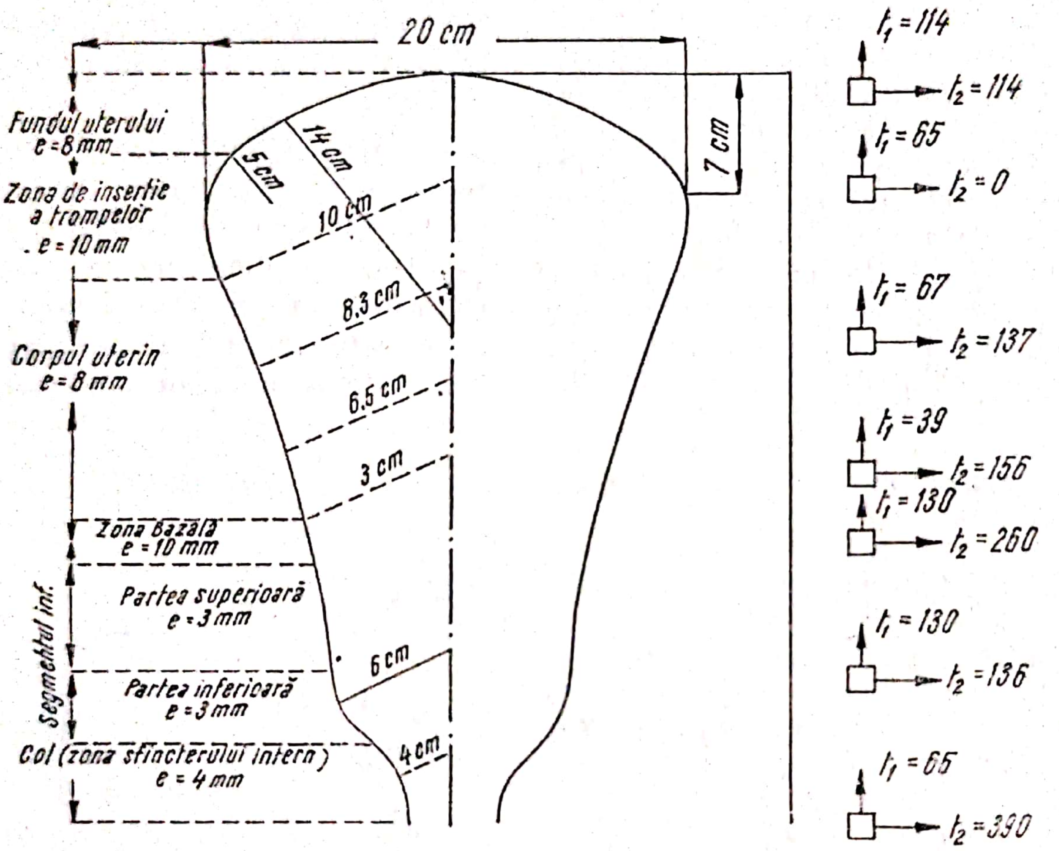

20 cm
Fundul uterului e=8mm
Zona de inserţie a trompelor e=10mm
Corpul uterin e=8mm
Zona bazală e=10 mm
Segmentul inf.
Partea superioară e=3mm
Partea inferioară e=3mm
Col (zona sfincterului intern) e=4mm
14 cm
5 cm
10 cm
8,3 cm
6,5 cm
3 cm
6 cm
4 cm
7 cm
$t_1 = 114$
$t_2 = 114$
$t_1 = 65$
$t_2 = 0$
$t_1 = 67$
$t_2 = 137$
$t_1 = 39$
$t_2 = 156$
$t_1 = 130$
$t_2 = 260$
$t_1 = 130$
$t_2 = 136$
$t_1 = 65$
$t_2 = 390$

Fig. 61 — Corelaţia dintre razele de curbură şi forţele din peretele uterin în cursul travaliului (reprodusă după Assus).

$$Tu = \frac{Tr}{T}, \text{ în care}$$

T = forţa de tensiune generală în membrana clasică sferică;

Tu = forţa de tensiune pe unitatea de ţesut;

t = grosimea membranei;

r = raza de curbură a sferei;

p = presiunea internă.

Considerînd două puncte alăturate A şi B, primul situat în sfera corporeală, cel de al doilea în regiunea cervico-istmică, se vede că în cursul sarcinii presiunea pe unitatea de ţesut în punctul A *(Tu A)* este foarte mare, raza de curbură corporeală fiind mult superioară celei a regiunii cervico-istmice *(Tu B)*, tensiunea pe unitatea de ţesut fiind proporţională cu raza^3, deci diferenţa este mai mare chiar decît tensiunea generală în cele două porţiuni, unde este proporţională cu raza^2. Presiunea este de asemenea superioară celei din cavitatea cervicală, iar diferenţa secţiunii pe unitatea de ţesut nu este de mare importanţă.

Forţele care se opun contracţiei sînt rezistenţele locale ale ţesuturilor. Rezultă că prin superioritatea evidentă a forţei de tracţiune a punctului *Tu A* faţă de *Tu B*, la care se adaugă şi scăderea rezistenţei locale prin procesele biologice de sarcină, în special prin imbibiţie, punctul *B* va fi încorporat prin tracţiune, încetul cu încetul, în regiunea calotei sferice superioare. Presiunea constant mărită şi prin contracţiile de tip Braxton-Hicks din sarcină, care măresc deci valoarea lui *B*, face din procesul de dilataţie şi întindere a regiunii cervico-istmice un proces continuu, care are ca rezultat formarea segmentului inferior.

În travaliu, acest proces continuă cu un ritm mai ridicat. Diferenţele de raze dintre calota sferică a regiunii corporeale şi cea cervico-istmică sînt acum maxime. Presiunea intraamniotică creşte în timpul contracţiilor la valori din ce în ce mai mari, numărătorul raportului $pr^2/2t$ fiind considerabil mărit. Diferenţele de tensiune dintre un punct cuprins în zona corporeală şi unul cuprins în zona cervico-istmică sînt foarte mari. Procesul de încorporare se desfăşoară rapid, fiind frînat numai de rezistenţa elastică şi biologică a cervixului, care, solicitată şi de presiunea exercitată de membrane şi prezentaţie, suferă o dilataţie progresivă.

Contracţia uterină reprezintă componenta fundamentală a actului naşterii, care cuprinde un complex de fenomene grupate clasic în patru mari perioade:

— dilataţia;
— expulzia fătului;
— expulzia placentei;
— *post partum* imediat.

Mecanismul naşterii cuprinde totalitatea proceselor care contribuie la acomodarea prezentaţiei la configuraţia pelvi-perineală pe tot parcursul canalului pelvi-genital. Travaliul este definit prin asocierea contracţiilor uterine dureroase regulate, a căror eficienţă este materializată prin modificările induse la nivelul colului uterin. Modificări complexe, premergătoare actului naşterii, contribuie la asigurarea suportului morfo-funcţional şi biochimic care realizează orientarea, polarizarea şi coordonarea contracţiilor uterine dureroase, a căror intensitate, frecvenţă şi eficienţă cresc progresiv în cursul travaliului.

Modificările contractile evidente, care debutează în jurul săptămînii a 30-a, devenind bine conturate în jurul săptămînilor a 39-a—a 40-a, pe lîngă realizarea proceselor de coordonare funcţională, contribuie la formarea segmentului inferior şi prepararea cervico-segmentară. Aceasta se exteriorizează clinic prin modificări de poziţie (tendinţă la orientare centrală a colului), înmuiere cervicală, ampliaţie segmentară.

În explicarea mecanismului naşterii se folosesc două legi (41):

— legea generală a rezistenţei celei mai mici;

— legea concordanţei formelor şi curburilor.

Craniul fetal, care se găseşte în poziţie indiferentă, în general semiflectată, fie datorită contractilităţii uterine, fie datorită componentei sale ovoidale, suportă două mişcări complementare:

— orientarea: situarea diametrului cranian occipito-frontal de 12 cm în diametrul oblic al bazinului, în general cel stîng, tot de 12 cm;

— flexia: diametrul suboccipito-frontal de 10,5 cm se substituie celui occipito-frontal de 12 cm.

Angajarea se face fie simetric, fie prin asinclitism anterior sau posterior, iar circumferinţa cea mai mare a craniului fetal (extremităţile diametrului occipito-frontal — 12 cm şi biparietal — 9,5 cm) trece prin strîmtoarea superioară a bazinului.

Coborîrea reprezintă progresiunea capului de la strîmtoarea superioară la cea inferioară şi se face, sau tot în diametrul oblic, iar cînd ajunge pe planşeul pelvian se rotează în diametrul antero-posterior cu occiputul subpubian, sau rotaţia se face concomitent cu coborîrea. Se ştie că prin retropulsia coccisului diametrul ventro-dorsal devine mai mare.

Degajarea reprezintă trecerea diametrului cranian cel mai mare prin orificiul vulvar, după ce a parcurs strîmtoarea inferioară şi canalul ridicătorilor anali. După hiperflectare prin rezistenţa coccigiană şi luarea punctului de sprijin sub arcul pubian, craniul înaintează prin deflexiune, degajîndu-şi succesiv diametrele suboccipito-bregmatic, suboccipito-frontal, suboccipito-mentonier. După degajare are loc rotaţia externă, craniul schimbîndu-şi poziţia oblică adaptată la strîmtoarea superioară. Concomitent, umerii se angajează, coboară, se rotează şi se degajează, umărul anterior sub simfiză, ulterior cel dorsal.

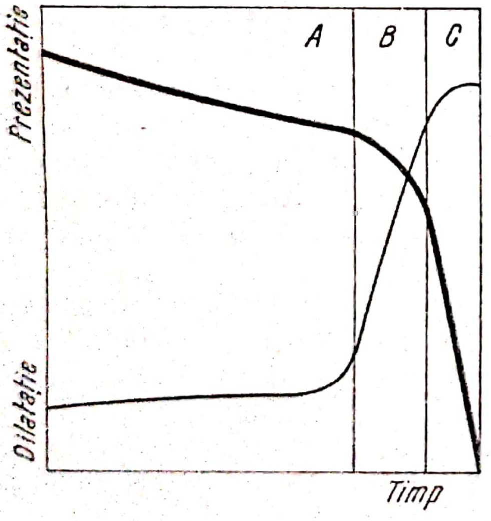


Fig. 62 — Evoluţia dilataţiei şi a prezentaţiei în cursul travaliului:

A — faza de latenţă; *B* — faza activă; *C* — fază de deceleraţie (pelviană). (reprodusă după N. E. Friedman).

N. E. Friedman împarte naşterea în trei faze funcţionale:

— etapa pregătitoare a travaliului (41 bis);
— etapa de dilataţie a travaliului;
— etapa pelviană a travaliului (Fig. 62).

După acest autor, ele sînt uşor de recunoscut, sînt afectate de factori diferiţi, răspunsul fiecărei etape fiind diferit faţă de variate influenţe şi putînd prezenta anomalii caracteristice, cu etiopatogenie, terapie şi prognostic diferit. Se porneşte de la constatarea că în împărţirea clasică nu are loc o diviziune precisă în timp, că prima perioadă nu este ocupată numai de dilataţia colului, iar perioada de coborîre nu este limitată exclusiv între dilataţia completă şi naştere. În plus există discordanţe în ceea ce priveşte debutul travaliului, acceptîndu-se fie debutul contracţiilor uterine ritmice şi regulate, fie asocierea lor cu o dilataţie a orificiului uterin mai mare de 2 cm. De aceea nu se consideră normal să se includă în travaliu intervalul lung şi important dinainte de începutul dilataţiei active.

Dealtfel, fiziologia nu permite distincţia obiectivă dintre contracţiile dinaintea travaliului sau din falsul travaliu şi contracţiile care apar după începerea lui. Diferenţierea este realizată numai prin modificările colului.

Etapa pregătitoare a dilataţiei

Etapa pregătitoare a dilataţiei, în cadrul curbei preconizate de Friedman, ocupă intervalul de timp dintre debutul contracţiei uterine regulate şi apariţia unei dilataţii de 2 cm. Această perioadă este consemnată pe curbă sub denumirea de fază de latenţă, ea fiind, de fapt, începutul coordonării modificărilor contractile care debutează în trimestrul al treilea de gestaţie şi se materializează prin ştergerea colului şi începutul dilataţiei. Luarea ca reper a limitei dintre faza de latenţă şi faza activă a dilataţiei de 2 cm a fost făcută din considerente de uniformizare a standardului de referință, în cadrul supravegherii și dirijării travaliului. Durata fazei de latență diferă la nulipare față de multipare, luîndu-se ca limite maxime 20 de ore pentru primipare și 14 ore pentru multipare. Prelungirea fazei de latență peste aceste limite este considerată patologică și poate ține de colul insuficient preparat, patologia cervicală congenitală sau dobîndită, falsul travaliu, excesul de sedare, patologia diskinetică.

Conduita adoptată va fi diferențiată în funcție de vîrsta gestației, statusul obstetrical, echilibrul psihicometabolic.

Etapa de dilatație

Etapa de dilatație debutează printr-o creștere a eficienței contracțiilor, materializată pe cervicogramă prin aspectul progresiv ascendent și schimbarea configurației curbei, care ia o formă sinusoidă, înglobînd trei etape:

— de accelerație;
— de maximă eficiență;
— de decelerație.

Debutul clinic începe la dilatația de 2 cm și se termină la dilatația completă. Evoluția se întinde pe un interval de 4—6 ore. Eficiența diferă în etapa de accelerație față de etapa maximă de activitate, cînd aceasta este apreciată la 1—2 cm/oră la primipare și la 1,5 cm/oră la multipare. Debutul etapei de eficiență maximă este situat la o dilatație de aproximativ 4 cm. Faza de decelerație se întinde pe un interval de 1—2 ore, debutînd în apropierea dilatației complete. Anomaliile observate în cursul fazei active a travaliului pot avea la bază factori mecanici, disarmonici, psiho-afectivi. Aceste anomalii se traduc pe grafic prin prelungirea fazei active sau oprirea secundară a dilatației în această fază. Înainte de instituirea oricărei terapii se impune evaluarea statusului obstetrical, mai ales sub aspectul permeabilității osoase, pentru excluderea distociei mecanice. Analiza corectă a graficului de monitorizare a dilatației dă posibilitatea evitării sedării sau stimulării intempestive, cu încadrarea evoluției travaliului în parametrii optimi. Se va acorda o importanță majoră aprecierii corecte a situației craniului fetal în raport cu strîmtoarea superioară, care condiționează în mare parte modul de desfășurare a fazei active.

Etapa pelviană

Etapa pelviană a travaliului debutează odată cu faza de decelerație. Durata normală a acestei perioade este considerată sub 3 ore la primipare și o oră la multipare. Anomaliile acestei faze se exteriorizează grafic prin prelungirea decelerației, care nu este o fază pasivă, ea reprezentînd de fapt o readaptare a forței contractile, la condițiile de relație prezentație/inel cervical, însoțită de modificări miometriale de tip izotonic.

Trecerea de la faza de accelerație la cea de decelerație se însoțește de modificări ale aspectului contractil, de la tipul izometric la cel izotonic, reprezentînd de fapt etapa de tranziție contractilă (41). Prelungirea fazei pelviene este corelată cu aspecte de distocie mecanică care pot ține de vicii minore de bazin, malpoziții fetale care determină deviații minime de atitudine, sinclitism, flexie, deviații de motricitate de tip idiopatic sau iatrogen.

Altă manifestare specifică fazei pelviene este reprezentată de modul de evoluție a coborîrii, care în mod normal trebuie să fie de minimum 1 cm/oră la primipare și 2 cm/oră la multipare. Prelungirea duratei coborîrii sau oprirea acesteia presupune existența unui viciu mecanic de etiologie diversă. În toate cazurile de anomalii ale fazei de deceleraţie sau pelviene se va căuta în primul rînd excluderea obstacolului mecanic şi numai după aceea se va încerca corectarea medicamentoasă.

Delivrenţa şi post partum-ul imediat (perioadele a III-a şi a IV-a)

Cercetările clasice susţineau că odată cu expulzia fetală începe procesul de decolare placentară. Datele din ultimii 20 de ani, bazate pe cercetări de presiune intrauterină, susţin că decolarea placentară este determinată de creşterea presională intracavitară mare, apărută după expulzia fătului. Această creştere mare de presiune, prezentată în cadrul relaţiei: presiune intrauterină =

$$\frac{\text{factorii de contracţie miometrică}}{\text{suprafaţa intrauterină}},$$

ţine de modificările volumetrice şi persistenţa contractilităţii uterine după expulzie, ajungîndu-se la valori ale presiunii intrauterine pînă la 150 mm Hg. Contrar opiniilor mai vechi, care susţineau dispariţia contracţiilor odată cu expulzia fătului, înregistrările de presiune intramiometrială au arătat că acestea persistă, pierzîndu-şi însă caracterul dureros datorită, probabil, lipsei de solicitare cervicală şi perineală. Pe baza acestor date decolarea placentară apare ca un fenomen fiziologic generat de doi factori: contracţiile uterine şi procesul de retracţie, care duc la micşorarea ariei de inserţie placentară şi hematomul retroplacentar. Hematomul retroplacentar se formează ca urmare a desprinderii unor porţiuni placentare în zona de solicitare maximă a vilozităţilor crampon, prin procesul de tracţiune generat de contracţie şi retracţie. Această disociere la nivelul deciduei spongioase dă naştere unei sîngerări de 80—100 ml, care formează hematomul retroplacentar. Durata perioadei placentare este considerată fiziologic pînă la maximum 45 min. Sîngerarea din perioada placentară variază normal între 200—400 ml, din care: 50—100 ml în hematomul retroplacentar şi 100—300 ml provenind direct din vasele uterine. Hemostaza uterină în perioadele 3 şi 4 este rezultanta cooperării factorilor de retracţie şi contracţie cu cei de coagulare (a se vedea „Hemostaza spontană“).

Durerea din cursul travaliului

Inervaţia uterină cuprinde fibre senzoriale şi motorii destinate componentelor structurale şi vasculare.

Aferenţa senzorială corporeală urmează calea simpaticului, prin intermediul plexului hipogastric, fibrele paraaortice şi lanţul ganglionar paravertebral, ajungînd în măduvă la nivelul zonelor T_{11}, T_{12} şi L_1, de unde, prin fasciculele spinotalamice laterale, durerea este proiectată troncular, diencefalic şi cerebral. Aria receptoare cuprinde atît structurile intramiometriale cît şi pe cele de la nivelurile parametrelor, ligamentelor de ancorare şi a receptorilor seroşi adiacenţi.

Aferenţa senzorială cervico-istmică este asigurată prin intermediul componentei parasimpatice a plexului pelvian.

Distensia şi dilataţia cervicală, determinate de modificările presorii din timpul contracţiei uterine, şi acţiunea de comprimare a prezentaţiei influenţează terminaţiile fibrelor parasimpatice, impulsurile ajungînd în ariile medulare S_2—S_4 şi de aici la centrii supramedulari menţionaţi. Durerile din cursul expulziei au ca element receptor structurile de la nivelul componentelor musculo-aponevrotice, tegumentare şi mucoase, care formează componenta perineală a canalului pelvigenital, fiind transmise la nivel medular prin intermediul nervului ruşinos, cu cele două ramuri terminale — perineală şi hemoroidală.

Funcţionalitatea receptorilor aferenţei senzoriale utero-cervicale şi perineo-vulvo-vaginale este strîns corelată cu hemodinamica pelviană, echilibrul endocrin gestaţional, contracţia uterină, precum şi cu particularităţile morfo-fiziologice ale respectivelor ţesuturi (76).

Factorii care intervin în declanşarea durerii uterine din travaliu cuprind: ischemia, hipoxia, acidoza, contracţia uterină, distensia cervico-segmentară şi vagino-perineală, torsiunea şi tracţiunea miometrială, parametriale şi ale celorlalte structuri.

Această asociere de condiţii va determina producerea locală de modificări biochimice, cu eliberarea unei serii de substanţe de tip bradikinine, prostaglandine, acid lactic etc., care vor declanşa reflexul dureros şi semnalizarea centrală a acestuia.

Recepţia şi aferenţa dureroasă uterină, ca dealtfel întreaga sensibilitate viscerală, se bazează pe nespecificitatea stimulului şi receptorului, un stimul putînd excita mai mulţi receptori şi un receptor putînd fi excitat de mai multe tipuri de stimuli (4, 76, 83).

Stimulul visceral care dă naştere unui anumit reflex sau unei senzaţii conştiente reprezintă sumarea unor excitaţii ale receptorilor cu anumite caracteristici. Extensia şi forma răspunsului sînt corelate cu procesele de proiecţie, analiză şi, în ultimă instanţă, cu biochimia centrilor supramedulari, în cadrul cărora raportul serotonină/dopamină joacă un rol important.

Studii efectuate de Reynolds au arătat că stimularea substanţei cenuşii centrale mezencefalice produce o analgezie suficientă pentru efectuarea oricărui tip de intervenţie chirurgicală. Autorul explică efectul prin acţiunea de înlăturare a componentei adversive, cu păstrarea răspunsului motor. Electroanalgezia regională blochează reflexul medular nocisensiv la nivelul păturilor I—V din cornul posterior medular, împiedicînd transmisia aferenţei la nivelul substanţei cenuşii diencefalice periventriculare, periapeductale şi în nucleii rafeului median — *pallidus* şi *magnus*.

Acţiunea morfinei şi a electroanalgeziei s-ar exercita atît la nivelul cornului posterior medular, cît şi al trunchiului cerebral (bulbo-pontin şi rafeu mezencefalic). Suprimarea efectului analgetic al morfinei, precum şi a electroanalgeziei prin antagonişti de tip naloxan, fundamentează existenţa, cel puţin parţială, a unui mecanism comun de acţiune a celor două droguri. Prin cercetări cu diverse metodologii s-a putut stabili că mecanismul de acţiune morfinic şi electroanalgezic are la bază perturbarea producerii de serotonină, putîndu-se susţine că sistemul monoaminergic care controlează durerea cuprinde o cale ascendentă dopaminergică, şi una descendentă serotoninergică. Aceste achiziţii de fiziologie a durerii ridică o serie de semne de întrebare privind conceptul formulat de Meltzer şi Lyon.

Studiul distribuţiei şi comportamentului α- şi β-receptorilor la om şi animale, prin folosirea metodelor de histochimie fluorescentă, denervaţie experimentală, combinate cu cercetarea cantitativă a noradrenalinei şi acetilcolinei, şi studii de microscopie electronică, cu sau fără folosirea neurotransmiţătorilor adrenergici falşi, de tip 5-hidroxidopamină, au evidenţiat o serie de aspecte de mare importanţă practică (92, 97). Încercarea de elucidare a distribuţiei terminaţiilor nervoase la nivel miometrial, a corelaţiei dintre veziculele sinaptice şi structurile miometriale, precum şi a influenţelor exercitate de hormonii sarcinii asupra acestora, a permis înţelegerea unei serii de aspecte comportamentale.

Cercetarea veziculelor sinaptice cu ajutorul microscopiei electronice, prin folosirea falşilor transmiţători, a permis punerea în evidenţă, la nivelul miometrului de pisică, a trei tipuri de varietăţi axonice:

a) axoni adrenergici cu vezicule mici, puternic osmiofile, şi vezicule mari, slab osmiofile, cu diametrul sub 150 nm;

b) axoni colinergici care conţin vezicule mai uniforme, unele goale, altele cu conţinut slab osmiofil;

c) axoni P-terminali, care conţin vezicule puţine, cu încărcare osmiofilică redusă.

Corelaţiile spaţiale dintre diferitele tipuri de vezicule şi celulele miometriale sînt bine diferenţiate. Axonul celulei adrenergice terminale stabileşte două tipuri de contacte cu celula miometrială efectorie:

1. Contact prin apropiere pînă la 20—25 nm, fără modificări structurale;

2. Contact prin apropiere, însoţit de modificări structurale, care constau în emiterea de prelungiri.

Studiile efectuate pe miometrul uman, corelate cu cercetările pe animale, au arătat că inervaţia adrenergică miometrială aparţine sistemului de neuroni adrenergici scurţi, a cărui distribuţie este limitată la structurile miometriale, avînd o serie de proprietăţi caracteristice şi în special o receptivitate foarte mare la modificările hormonale din sarcină. Variaţiile concentraţiei mediatorilor şi ale distribuţiei receptorilor din miometru în cursul sarcinii reflectă rolul important jucat de hormonii placentari în pregătirea complexă a acestui organ pentru actul parturiţiei.

Relaţiile axo-axonale complexe dintre fibrele adrenergice şi colinergice la nivel de vezicule sinaptice şi modificările apărute între acestea în cursul sarcinii arată complexitatea intricării mecanismelor reglatoare în cadrul contracţiei uterine.

Cercetările lui Hollingsworth arată că este probabilă existenţa terminaţiilor de tip ***P***, sensibile la peptide specifice, care ar putea induce contracţia miometrială. Substanţele produse de aceste terminaţii ***P*** ar difuza atît hematogen, cît şi interstiţial.

Influenţarea fenomenelor dureroase şi contractile din travaliu cu ajutorul substanţelor antiinflamatorii nesterolice (indometacin şi naproxen sodic) aduce date complementare privind complexitatea mecanismelor de coordonare a contractilităţii şi a determinismului dureros, probînd intervenţia mecanismelor prostaglandinice în cadrul cărora rolul $PGF_{2\alpha}$ şi al PGE_1 şi E_2 este bine demonstrat. Efectul exercitat de indometacin pe o serie de travalii declanşate prematur, corelat cu probarea acţiunii antialgice, demonstrează intervenţia mecanismelor prostaglandinice, alături de o serie de alte mecanisme biochimice peptidice, în reglarea evoluţiei contracţiei uterine şi a componentei dureroase însoţitoare.

Hemodinamica utero-placentară în cursul travaliului

Odată cu perfecţionarea metodelor de studiu al circulaţiei utero-placentare au fost puse bazele fiziologiei şi fiziopatologiei creşterii şi dezvoltării fetale, hipotrofiei fetale şi ale relaţiilor circulatorii materno-fetale.

Studiul fluxului sanguin utero-placentar reprezintă o preocupare a numeroşi cercetători în ultimii 20 de ani. Metodologia folosită variază în funcţie de autori, cele mai răspîndite metode fiind injectarea intraplacentară de xenon radioactiv, fluxmetria prin dispersie calorică, debitmetria prin studiul dinamic al transferinei marcate cu indiu^{113} la nivelul placentei şi miometrului după injectarea intravenos a trasorului etc.

Cercetarea fluxului utero-placentar are un rol de mare importanţă în evaluarea debitelor circulatorii la acest nivel în diverse circumstanţe patologice (hematom retroplacentar, disgravidie, hipotrofie fetală) şi în evaluarea efectelor terapiei cu droguri β-simpaticomimetice asupra schimburilor placentare (7, 14). Hipotrofia fetală reprezintă o ilustrare elocventă a importanţei jucate de scăderea fluxului placentar asupra proceselor de dezvoltare fetală, după Busch aproximativ 60% din cazurile de hipotrofie fetală fiind determinate de patologia circulatorie utero-placentară. Această patologie circulatorie ţine de tulburări preuterine, insuficienţă cardiacă, anemie, patologie uterină, şunturi şi tromboze ale vaselor deciduale, infarcte şi tromboze placentare.

Echilibrul hemodinamic uterin este influenţat de activitatea uterină. La începutul contracţiei, în circulaţia de întoarcere este pompată o cantitate crescută de sînge. Creşterea presiunii intramiometriale blochează trecerea în căile uterine, fără a opri fluxul arterial.

Multiplele experimentări asupra hemodinamicii uterine în cursul travaliului par a susţine că fluxul sanguin scade în timpul contracţiilor, deşi rezultatele publicate de diverşi autori sînt contradictorii. Folosind perfuzii *in vitro*, pe utere umane, Mosler arată că fluxul sanguin scade la vîrful contracţiei şi la începutul fazei de relaxare. Aceleaşi rezultate sînt obţinute şi prin studii de circulaţie placentară (39, 43). Greus acceptă conceptul alterării perfuziei uterine, susţinînd că aceasta scade concomitent cu desfăşurarea contracţiei şi paralel cu ea (42). Alţi autori, prin folosirea thermistorului implantat în ţesutul cervical, descriu două scăderi ale debitului uterin, o scădere cu 30 sec. înainte de începutul contracţiei, cu o revenire la normal la debutul acesteia şi o a doua scădere în momentul cînd contracţia atinge valoarea maximă. Aceste două scăderi au fost obţinute şi prin cercetări cu xenon^{133} (7).

Sintetizînd rezultatele obţinute (14, 19), putem considera că activitatea uterină întrerupe circulaţia venoasă, după ce în momentul debutului contracţiei este împinsă în venele uteropelviene o cantitate de circa 250—300 ml sînge.

H. Vorherr susţine că în timpul travaliului, la o contractilitate care dezvoltă o presiune amniotică de peste 30—40 mm Hg, are loc o scădere a fluxului sanguin utero-placentar, datorită pe de o parte compresiunii pereţilor subţiri ai venelor uterine a căror presiune transmurală este de circa 8 mm Hg, şi pe de altă parte scăderii fluxului arteriolar. Creşterea presiunii intrauterine determinată de contracţie duce la scăderea fluxului sanguin la nivelul arteriolelor spiralate, putîndu-se vorbi chiar despre o corelaţie de tip invers între cele două elemente. Fluxul sanguin utero-placentar scade independent de contracţia uterină în momentul ruperii membranelor. Această scădere, precum şi cea premergătoare apariţiei contracţiei, par a fi corelate cu procesele de autoreglare vasculară selectivă, a căror stimulare în aceste situaţii este încă necunoscută.

Scăderea fluxului sanguin miometrial și utero-placentar poate merge de la 30—50% pînă la suprimare totală în momentul culminant al contracțiilor care depășesc 50—60 mm Hg. În cursul perioadei de relaxare hipoxia tisulară și acidoza sînt compensate prin refluxul sanguin venos și creșterea, ca element compensator, a debitului la nivelul arterelor spiralate.

Influența exercitată de travaliu asupra hemodinamicii utero-placentare diferă în decursul celor două faze, de dilatație și expulzie. În perioada de dilatație presiunea dezvoltată de contracție este totdeauna inferioară presiunii arteriale miometriale și deciduale, permițînd păstrarea unei cote din fluxul sanguin arterial. Depășirea valorilor de 60—90 mm Hg care se observă în cursul perioadei de expulzie sau în travaliile precipitate, cu hipercontractilitate uterină, abolește complet fluxul sanguin utero-placentar în cursul contracției. Creșterea concomitentă a presiunii la nivelul spațiului intervilos reprezintă o cauză în plus de hipoxie fetală, prin asocierea frecventă a decolării premature de placentă.

În concluzie, cercetările hemodinamice utero-placentare au arătat că, în travaliu fluxul sanguin arterial suferă diminuări parțiale, care pot ajunge pînă la 30% și presiunea la nivelul spațiului intervilos crește, întoarcerea venoasă fiind blocată complet în cursul contracției.

Evoluția fenomenelor hemodinamice se desfășoară bifazic premergător declanșării contracției, iar în momentul culminant al contracției asistăm la scăderi ale fluxului sanguin utero-placentar. Aceasta permite susținerea conceptului de scădere cu evoluție bifazică a circulației utero-placentare corelată cu travaliul.

Maximul de afectare a hemodinamicii utero-placentare este prezent în cursul perioadei de expulzie, cînd, datorită valorilor mari presionale, care depășesc valorile de ejecție din arteriolele spiralate, circulația la nivelul spațiului intervilos poate fi abolită total (19, 20).

Aceste date de hemodinamică dau posibilitatea evaluării diferențiate a conduitei în travaliu, care să permită evitarea consecințelor nefavorabile rezultate dintr-o contractilitate excesivă sau dintr-o prelungire a duratei travaliului în general, sau a fiecăreia din faze și în special a perioadei expulzive.

Cercetările hemodinamice utero-placentare după administrarea de β-mimetice, care determină diminuarea rezistenței vasculare la nivelul arterelor deciduale, cu creșterea debitului sanguin intervilozitar și îmbunătățirea circulației la nivel feto-placentar, arată importanța jucată de receptorii vasculari α și β în perfuzia utero-placentară. Efectele favorabile fetale sînt corelate cu îmbunătățirea travaliului cardiac și scăderea rezistenței periferice.

Studiile efectuate prin administrarea de perfuzii cu β-mimetice în iminențele de naștere prematură au demonstrat că aceste droguri pot prelungi durata gestației pînă la una-două luni. Mecanismul de acțiune fiind complex, se discută mai ales rolul jucat în creșterea fluxului sanguin utero-placentar, relaxarea miometrială și îmbunătățirea hemodinamicii fetale. Conectarea acestor date cu rezultatele obținute în unele cazuri de insuficiență placentară oferă posibilitatea înțelegerii semnificației practice a funcționalității normale a circulației utero-placentare și a complexității mecanismelor de reglare nervoase, endocrine, biochimice.

Modificările placentare în cursul travaliului

Evoluția dezvoltării placentare prezintă o serie de caracteristici de-a lungul ciclului gestațional, care vor influența comportamentul la modificările hemodinamice utero-placentare de diverse etiologii (a se vedea „Placentația").

În cursul primelor 4 luni și jumătate, placenta capătă aspect morfo-funcțional normal, pentru ca ulterior, pînă la naștere, să prezinte o serie de manifestări, desemnate generic sub termenul de senescență placentară fiziologică. Aceste modificări degenerative sînt compensate prin creșterea numărului vilozităților trofoblastice și a ariei de schimb vasculo-sincițial. Creșterea suprafeței membranei vasculo-sincițiale va aduce sporirea ariei de schimb, asigurînd aportul nutritiv și respirator necesar creșterii și dezvoltării fetale normale. Arborizarea vilozitară, cu dezvoltarea sistemelor capilare sinusoide, evoluează rapid, începînd din luna a cincea, astfel că o evaluare cantitativă arată o creștere de cinci ori a numărului vilozităților pe aria de secțiune placentară în placenta la termen, comparativ cu placenta din trimestrul I.

Greutatea placentară și suprafața de schimb sînt corelate direct cu metabolismul, în cadrul complexului funcțional feto-placentar (4).

Creșterea mare a capacității funcționale placentare în ultimul trimestru, cu atingerea apogeului în apropierea termenului, a determinat pe o serie de autori să considere că semnele morfologice de degenerescență placentară nu ar fi corelate cu procesul de îmbătrînire, deoarece nu sînt asociate cu modificări funcționale placentare. Se cunoaște că placenta atinge maximul metabolic și funcțional în jurul săptămînii a 36-a de gestație, așa cum atestă cercetările privind sinteza corionică de ADN și transferul de sodiu marcat. În apropiere de termen, fenomenele de transport transplacentar scad progresiv, concomitent cu reducerea procesului de creștere fetală. Începînd din săptămîna a 35-a de gestație se observă o scădere a fluxului sanguin intervilos, însoțită de modificări morfologice vilozitare de tip necroză și depunere de fibrinoid. Procesele degenerative vilozitare debutează prin îngustarea și degenerescența vilozităților terminale, hipoplazie sincițială, tromboză și necroză (15, 16).

Scăderea aportului sanguin la nivelul placentei va determina modificări în principalele funcții ale acestui organ, cu repercusiuni diverse, în funcție de gravitatea hipoxiei asupra produsului de concepție.

Modificările degenerative și hemodinamice placentare devin mult mai marcate după săptămîna a 42-a de gestație și în caz de scădere a fluxului sanguin utero-placentar, determinat de o serie de condiții patologice, cum ar fi disgravidia de ultim trimestru, sarcina multiplă, patologia hipertensivă necorelată cu sarcina.

Importanța cunoașterii mecanismelor de adaptare fiziologică placentară la condiții de travaliu și a repercusiunilor diverselor modificări patologice din cursul nașterii asupra schimburilor placentare este reflectată și de faptul că patologia placentară este asociată cu 20—40% din decesele perinatale și cu peste 60% din patologia sechelară postneonatală.

Modificările hemodinamice degenerative, cum ar fi depunerea de fibrinoid, ateromatoza, ateroscleroza, patologia funcțională hemodinamică de la nivelul arterelor spiralate, vor determina reduceri ale fluxului sanguin circulant intervilos, care de la valori normale de 500—600 ml/min. pot ajunge la valori sub nivelul critic de 300 ml/min. Scăderile fluxului sanguin placentar vor determina diminuări ale irigației spațiului intervilos, ischemie placentară și creșterea rezistenței vasculare intravilozitare, care atrage după sine scăderea volumului sanguin circulant la nivel feto-placentar.

Insuficiența hemodinamică uteroplacentară și consecințele sale asupra circulației feto-placentară vor determina o perturbare a schimburilor respiratorii și nutritive, care, în funcție de gravitate și durată, produce o epuizare a rezervelor funcționale placentare, cu fenomene degenerative trofoblastice, dînd naștere sindromului de insuficiență placentară.

Agresiunile imunologice, de asemenea prin efectul citotoxic, determină procese distructive trofoblastice, cu apariția modificărilor de tip insuficiență placentară. Cercetări recente tind a pune pe seama perturbării funcționale a sistemului de imunosupraveghere din cursul sarcinii, totalitatea transformărilor involutive trofoblastice (36, 99).

Evoluția modificărilor degenerative placentare debutează prin edem sincițial, hipercromazie nucleară, vacuolizare citoplasmatică, pierderea enzimelor ciclului Krebs și formarea polipilor sincițiali. Aceste modificări sînt reversibile cînd factorii declanșatori sînt înlăturați în timp util. În caz de persistență a elementelor agresive se produc modificări trofoblastice ireversibile, care debutează cu transformarea fibrinoidă a celulelor trofoblastice, tromboză interviloasă, degenerare sincițială și a celulelor Langhans, ajungînd pînă la formarea unor infarcte placentare. Procesul de tromboză interviloasă a fost observat în aproximativ 12—24% din placentele la termen, afectînd mai ales porțiunile centrale.

Infarctele placentare, observate cel mai adesea în cadrul disgravidiei de ultim trimestru, se însoțesc de creșterea mortalității perinatale, care poate depăși 10%. Reducerea membranei de schimb vasculo-sincițiale, prin creșterea grosimii, determinată de îngroșarea stromei, tromboză intraviloasă, obliterare vasculară, va determina, la nivelul fătului, în funcție de extinderea sa, tulburări hipoxice, care pot duce pînă la decesul intrauterin.

Patologia placentară cronică, determinată de leziuni ușoare și medii cu evoluție lentă, poate duce deseori la sindromul de hipotrofie fetală, în timp ce reducerea acută a funcției placentare, prin decolarea prematură de placentă și nodul adevărat de cordon, determină hipoxie severă acută, soldată cel mai adesea cu deces fetal (4, 45, 50, 51).

Hipoxia fetală secundară modificărilor induse de travaliu poate apărea frecvent ca asimptomatică, fiind atribuită deseori patologiei de cordon, responsabilă de circa 30% din suferințele fetale instalate în cursul nașterii.

Adaptarea funcțională placentară, hemodinamică, metabolică, endocrină și nutritivă este strîns corelată cu rezervele funcționale, evoluția contractilității uterine, condițiile hemodinamice materne și funcționalitatea corespunzătoare a mecanismelor homeostatice fetale.

În concluzie, placenta prezintă o serie de modificări în cursul desfășurării travaliului, corelate cu repercusiunile exercitate de contracția uterină asupra hemodinamicii uterine și asupra proceselor de schimb placentar. În cazul unor placente cu funcționalitate normală, modificările din cursul contracției uterine sînt compensate prin intervenția rezervelor funcționale. În schimb, la o placentă cu rezerve funcționale scăzute, cum ar fi în disgravidie, decolarea parțială de placentă normal inserată, diabet etc., capacitatea de compensare a perturbărilor induse de travaliu este scăzută, determinînd astfel scăderea schimbului feto-placentar, care stă la baza genezei hipoxiei, acidozei și a celorlalte consecințe fetale.

Modificările adaptative materne, fetale și placentare în travaliu

Adaptările materne

Studiile privind modificările adaptative materne din cursul sarcinii şi naşterii au evidenţiat o solicitare foarte mare a aparatului cardio-vascular în săptămînile a 28-a — a 34-a şi mai ales în timpul parturiţiei, datorită intervenţiei unui cumul de factori între care cităm: modificări psiho-emoţionale, durerea şi perturbările hemodinamice secundare redistribuţiei din circulaţia utero-pelviană induse de contracţiile uterine şi expulzia fătului şi anexelor. Această suprasolicitare explică creşterea frecvenţei complicaţiilor cardio-vasculare în timpul naşterii şi mai ales în lăuzia imediată, cînd intervenţia mecanismelor neurogene, biochimice şi hormonale realizează readaptarea hemodinamică în condiţiile unor perturbări volemice şi de adaptare homeostazică, vasculară, regională şi sistemică. În cadrul adaptărilor regionale şi sistemice menţionăm scăderea bruscă a debitului sanguin utero-pelvian, cu vasoconstricţie în teritoriul respectiv, la care se adaugă vasoconstricţia sistemică şi tulburările microcirculatorii viscero-abdominale, apărute secundar decompresiunii instalate după expulzia fătului şi a anexelor. Modificările adaptative cardio-vasculare din cursul naşterii constau în creşterea frecvenţei, a debitului cardiac şi a minut-volumului, creşterea întoarcerii venoase (a se vedea şi capit. „Hemodinamica") (14, 56, 57).

Adaptările respiratorii, necesare din cauza intensificării metabolismului, constau în creşterea volumului respirator curent şi a minut-volumului cu 20—30% faţă de nivelul din sarcină, scăderea P_{CO_2} şi creşterea consumului de oxigen cu aproximativ 25% (a se vedea capitolul „Respiraţia").

Adaptările renale presupun augmentarea tuturor funcţiilor, lucru reflectat prin creşterea consumului de oxigen, care depăşeşte cu 20% nivelul din sarcină, consecinţă a modificărilor acido-bazice, metabolice şi hidro-electrolitice din cursul parturiţiei. Creşterea eliminării de sodiu impune o solicitare crescută a mecanismelor energo-metabolice şi hemodinamice renale (a se vedea capitolul „Excreţia renală").

Adaptările metabolice sînt legate de necesităţile energetice crescute ale miometrului, precum şi de cele sistemice, în condiţiile unui aport alimentar diminuat. Materializarea acestor modificări constă în creşterea acidului lactic, acidoză metabolică, care se exteriorizează prin sporirea cu aproximativ 10—15% a eliminărilor urinare de amoniac şi cu 20—30% a azotului neureic. Aceste creşteri ale eliminărilor de amoniac şi de produşi azotaţi neureici reprezintă mecanismul de compensare a perturbărilor metabolice şi acido-bazice determinate de solicitările din cursul naşterii (8, 35).

Pe acest fond de modificări adaptative cu solicitări crescute ale tuturor aparatelor şi sistemelor, intervenţia unor agresiuni hemoragice, septice, medicamentoase, imunoalergice etc. poate determina complicaţii severe, care ajung uneori pînă la şoc şi deces matern.

Adaptările fetale

Travaliul reprezintă pentru făt un stres fiziologic, care are la bază antagonismul dintre modificările homeostazice induse de perturbarea relaţiilor materno-feto-placentare şi rezistenţa mecanismelor fetale de adaptare. Acest stres impune numeroase adaptări

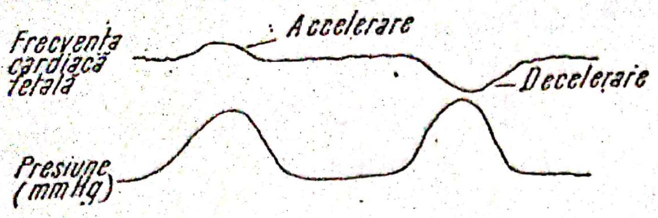


Fig. 63 — Modificările de ansamblu ale frecvenței cordului fetal în funcție de presiunea intraamniotică.

fetale, mai importante prin consecințele lor fiind cele cardio-vasculare, metabolice și endocrine.

Adaptările cardiovasculare

Înregistrările ECG, fonocardiografice și ultrasonice ale cordului fetal în cursul travaliului, corelate cu biochimia sîngelui fetal și scorul Apgar la naștere, au permis formularea unor criterii de apreciere a comportamentului cardiovascular la solicitările travaliului, definind parametri normali și patologici. Frecvența cardiacă fetală este cuprinsă normal între 120 și 140 de bătăi/min., iar modificările frecvenței în afara acestei linii bazale constituie grupa mare a fluctuațiilor cordului fetal. O creștere tranzitorie cu peste 15 bătăi/min., față de reperul normal, este desemnată ca accelerație, fiind corelată cu modificări presorii intraamniotice, iar scăderea tranzitorie cu peste 15 bătăi/min., legată de modificări de presiune intraamniotică, este denumită decelerație. Amplitudinea decelerației este dată de diferența dintre ritmul bazal și fluctuația minimă sau maximă. O altă caracteristică a decelerației este reprezentată de intervalul de timp în secunde dintre momentul culminant al contracției uterine și valoarea minimă a decelerației. Timpul de recuperare reprezintă diferența în secunde între terminarea contracției și revenirea la nivel bazal a frecvenței cordului fetal. Fluctuațiile au semnificație numai dacă sînt corelate cu numărul contracțiilor și persistă minimum două cicluri contractile sau 5 min. (48, 61, 84).

Tahicardia reprezintă creșterea frecvenței cordului fetal peste nivelul bazal, timp de minimum două cicluri contractile sau 5 min. Ea poate fi moderată, la frecvențe cuprinse între 170—179 de bătăi/min., sau severă, cînd depășește 180 de bătăi/min. Semnificația clinică a tahicardiei, evidențiată prin scorul Apgar și modificări biochimice, este foarte mare cînd este însoțită de accelerație mai mare de 50 de bătăi/min. (Fig. 63).

Bradicardia reprezintă scăderea sub nivelul bazal a frecvenței cordului fetal care persistă minimum două cicluri contractile sau 5 min. Ea poate fi moderată, la frecvențe cuprinse între 120—90 de bătăi/min., sau severă, la frecvențe sub 70 de bătăi/min., cînd se însoțește și de acidoză progresivă, cu evoluție rapidă.

Semnificația clinică și gradul alterării metabolice fetale diferă în funcție de condițiile de apariție. Apariția ca o complicație a unei decelerații tardive denotă o scădere marcată a rezervelor cardiace fetale, impunînd intervenția de urgență; cînd survine pe un traseu normal, elementul prognostic cel mai important este reprezentat prin gradul de afectare a frecvenței cardiace; bradicardia *d'emblée* va pune în discuție sindromul de supinație sau patologia de cordon. Prezența unei bradicardii persistente, cu valori cuprinse între 90—100 de bătăi/min., în lipsa altor elemente semnificative pentru geneza unei suferințe fetale, va pune în discuție probabilitatea unei afecțiuni congenitale cardiace.

Reactivitatea cordului fetal este definită prin variația frecvenței de minimum 5 bătăi/min., de la o contracție uterină la alta. Prezența unei linii bazale reactive denotă o bună adaptare cardiacă fetală la solicitările travaliului, în timp ce o linie fetală fixă, nereactivă, reflectă existența unei patologii placentare, cel mai adesea o insuficiență placentară cu repercusiuni severe fetale (Fig. 64).

Accelerația presupune o creștere cu peste 15 bătăi/min. și îmbracă două tipuri:

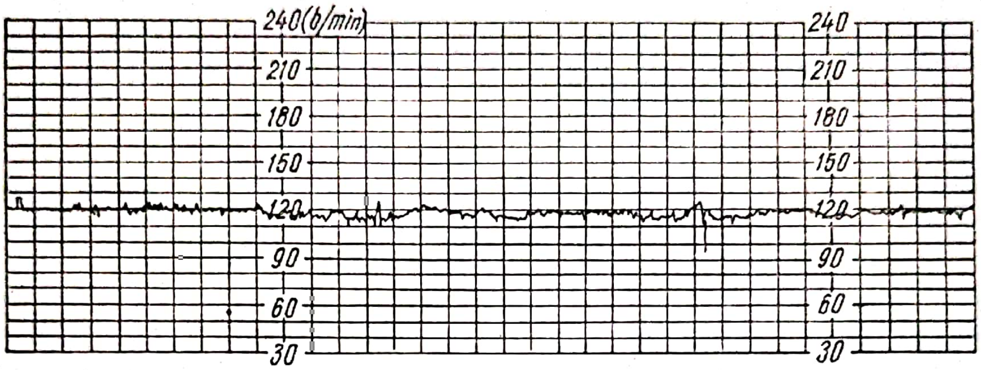


Fig. 64 — Înregistrarea frecvenței cordului fetal — linie bazală normală.

— tipul I, definit ca accelerație combinată, precedă sau urmează decelerația variabilă;

— tipul al II-lea, definit ca accelerație izolată, necorelată cu decelerația, are valori considerate medii cînd frecvența nu oscilează cu mai mult de 50 de bătăi/min. (Fig. 65).

Accelerația ușoară și moderată denotă o bună adaptare neuroendocrină și cardiovasculară fetală, ea fiind influențată de medicația administrată în dirijarea travaliului și de excitația la nivelul scalpului. În schimb, tahicardia severă, reprezentată prin creșterea cu peste 50 de bătăi/min. a frecvenței cardiace, denotă alterări fetale marcate și pare a fi indusă ca mecanism de răspuns baroreceptor, de hipotensiunea fetală secundară diverselor agresiuni hipoxice sau metabolice (12, 23, 29, 43, 45).

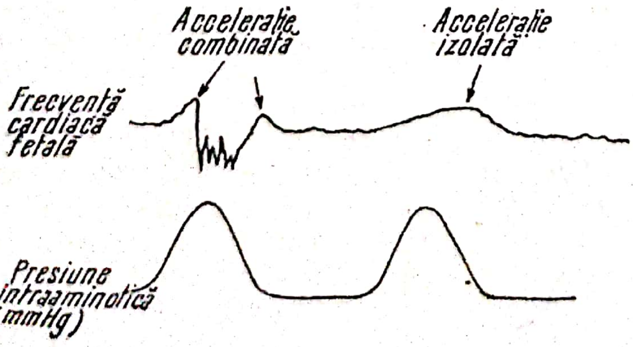


Fig. 65 — Cele două tipuri de accelerație a frecvenței cordului fetal corelate cu presiunea intraamniotică.

Decelerația îmbracă forme diferite, încadrate de către Hon-Hommacher și Paul în următoarele tipuri:

— tipul I — decelerația precoce sau dip I — caracterizată prin începutul și revenirea progresivă a frecvenței cardiace. Forma platoului de decelerație este netedă, debutul nu apare mai tîrziu de 20 sec. de la vîrful amplitudinii contracției uterine, iar revenirea la ritmul cardiac bazal are loc într-un interval de timp mai mic de 15 sec. de la terminarea contracției. Acest tip de decelerație este corelat deseori cu compresiunea craniană sau poate premerge unei suferințe fetale, cînd se instalează la începutul travaliului. Frecvența apariției decelerației precoce și depășirea valorii de 50 de bătăi/min. în cursul unui travaliu are mare importanță prognostică fetală;

— tipul al II-lea — decelerația tardivă sau dip II — este caracterizat prin început și revenire progresive ale frecvenței. Debutul este la peste 20 sec. de la vîrful contracției, iar revenirea depășește 15 sec. din momentul

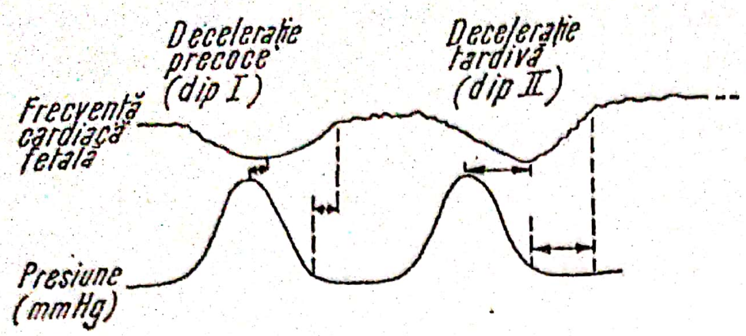


Fig. 66 — Decelerare precoce (dip I) şi decelerare tardivă (dip II).

terminării contracţiei. Semnificaţia clinică este complexă, ea reflectînd insuficienţa placentară, patologia de cordon sau patologia de travaliu (Fig. 66);

—tipul al III-lea — deceleraţie variabilă cu patru grade:

-gradul I constă în debut şi revenire bruscă, durată scurtă a deceleraţiei şi aspect neuniform. Cauzele sînt reprezentate de patologia de cordon, în special circularele laxe;

-gradul al II-lea constă în debut şi revenire bruscă, aspect regulat, durată identică cu aceea a contracţiei uterine; cauzele sînt similare cu cele din gradul I;

-gradul al III-lea este caracterizat prin debut precipitat, revenire progresivă şi tardivă, care durează peste 25 sec. după terminarea contracţiei; cauzele sînt constituite de tensiunea marcată la nivelul cordonului, cu compromitere fetală progresivă, pe măsura avansării intrapelviene a prezentaţiei (cordon scurt, circulare strînse multiple);

-gradul al IV-lea are drept caracteristici debutul brusc al deceleraţiei, cu o linie bazală care durează 6—20 sec. în deceleraţiile bifazice; cauzele sînt reprezentate de patologia gravă de cordon (prolabare, nod adevărat, compresiune cu ocluzie totală a circulaţiei în timpul contracţiei uterine) şi denotă o afectare serioasă fetală, impunînd intervenţia pentru rezolvarea naşterii (Fig. 67).

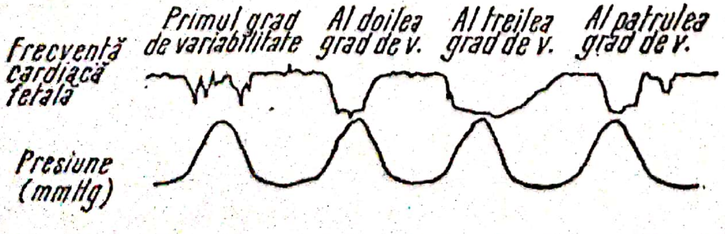


Fig. 67 — Cele patru grade de deceleraţie variabilă corelate cu presiunile intraamniotice.

Investigările electrofiziologice, cu folosirea electrozilor plasaţi intra- sau extraamniotic pentru cercetarea comportamentului fetal în cursul travaliului, au clarificat o serie de aspecte de fiziologie cardiovasculară fetală, dovedind lipsa oricărei modificări de frecvenţă cardiacă în cursul contracţiei uterine, la cazurile cu travaliul în parametri fiziologici. Aceste cercetări au înlăturat conceptul bradicardiei „fiziologice“ din cursul contracţiei uterine, demonstrînd că frecvenţa cardiacă fetală continuă să se păstreze în limitele normale de variaţie faţă de nivelul bazal (61, 84).

Prezenţa variaţiilor normale de la o bătaie la alta reflectă un bun echilibru hemodinamic şi metabolic, confirmat prin cercetarea echilibrului acido-bazic şi a P_{O_2} la nivelul scalpului. Echilibrul biochimic fetal este păstrat la valori normale ori de cîte ori variaţiile frecvenţei cardiace, de la o contracţie uterină la alta nu depăşesc 15 bătăi/min. Această condiţie ideală este întîlnită cu o frecvenţă variabilă între 16 şi 80%. Importanţa practică a cunoaşterii adaptării fiziologice cardiace fetale la condiţiile de solicitare din cursul contracţiei uterine rezultă din aceea că în toate cazurile cu ritm cardiac normal travaliul poate decurge normal nefiind necesare investigaţii biochimice suplimentare, chiar atunci cînd lichidul amniotic are aspect meconial. Coloraţia meconială a lichidului amniotic, însoţită de modificarea ritmului cardiac fetal, impune însă efectuarea unor investigaţii biochimice ori de cîte ori aceste manifestări apar în cadrul unei dirijări medicamentoase, din cauză că drogurile folosite pentru corectarea patologiei travaliului scad acurateţea înregistrărilor cardiace, prin acţiunile lor asupra reacţiilor neuro-vegetative şi neuro-endocrine de adaptare.

Modificările normale ale frecvenţei cordului fetal au semnificaţie diferită în cursul perioadelor de dilataţie şi de expulzie şi în raport cu situaţia craniului faţă de strîmtoarea superioară şi starea membranelor. În cursul fiecărei contracţii uterine, craniul este supus la o presiune de două-trei ori mai mare la nivelul circumferinţei maxime, presiune care depăşeşte de două-trei ori valorile presiunii amniotice medii, fiind rezultanta conflictului prezentaţie/arie segmento-cervicală, care stă la baza procesului normal de dilataţie. În conceptul lui Rydberg, această solicitare presoare este constantă şi apare ca un mecanism normal în evoluţia desfăşurării travaliului. Presiunea exercitată asupra craniului fetal în cursul travaliului este superioară presiunii lichidului amniotic, chiar şi în intervalul dintre contracţii. Astfel se conturează mecanismul de agresiune din cadrul travaliului prelungit, care este rezultanta cumulării efectelor presoare eşalonate pe toată perioada desfăşurării travaliului (Fig. 68).

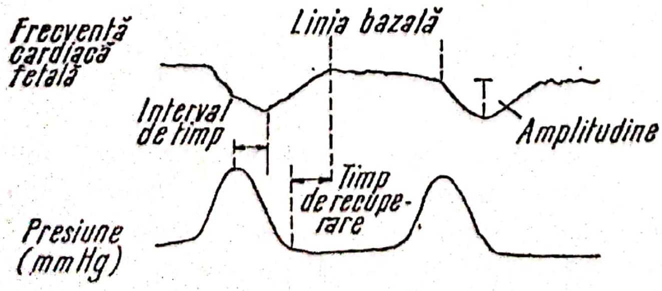


Fig. 68 — Modificările frecvenţei cordului fetal în funcţie de particularităţile contracţiilor uterine.

În perioada de expulzie presiunea exercitată la nivelul craniului fetal poate ajunge la 200 mm Hg, ca urmare a jocului de forţe dintre contracţiile uterine, la aceasta asociindu-se participarea presei abdominale şi rezistenţa opusă de părţile moi. Solicitările presoare craniene fetale cresc foarte mult cînd angajarea este însoţită de modificări plastice adaptative marcate, precum şi în condiţiile patologiei de dilataţie, aspecte care vor fi discutate la fiziopatologia naşterii.

Acţiunea nocivă a travaliului prelungit ţine de consecinţele multiple exercitate de alungirea duratei efectelor contracţiilor asupra multiplelor componente funcţionale feto-materno-placentare. Menţionăm ca mai importante efectele asupra hemodinamicii utero-placentare şi asupra schimburilor gazoase placentare, precum şi consecinţele asupra mecanismelor homeostatice fetale.

Variaţiile irigaţiei placentare exercită de asemenea importante influenţe asupra sistemului cardiovascular fetal (7). În cursul travaliului fătul este supus continuu riscului asfixic, ca urmare a influenţei contracţiilor uterine asupra fluxului sanguin uterin, placentar şi cordonal. Modificările tonusului uterin, hipercontractilitatea indusă de ocitocice, efectul Poseiro, patologia hipotensoare de diverse etiologii (în special spinală, prin paralizie vegetativă) determină diminuarea fluxului sanguin şi a schimburilor placentare, cu generarea de hipoxie şi acidoză, fenomene exteriorizate prin modificări ale frecvenţei şi ritmului cardiac fetal. Fluxul sanguin utero-placentar poate fi afectat şi prin hiperventilaţia maternă în cursul anesteziilor generale sau prin folosirea exagerată a tehnicii Lamaze. Reducerea fluxului sanguin ombilical poate apărea de asemenea în cadrul patologiei de cordon (prolabare, nod adevărat, circulare), dar schimburile placentare sînt afectate mai ales în cadrul decolării placentei normal inserate, a placentei *praevia* sau a insuficienţei placentare.

Modificările irigaţiei placentare apărute în cursul travaliului generează condiţii de agresiune, la care fătul reacţionează foarte diferit, de la lipsă de răspuns pînă la manifestări care denotă o suferinţă fetală gravă şi moartea intrauterină.

Din bilanţul acţiunii factorilor peristazici şi al reacţiilor fetale de răspuns rezultă starea clinică şi biochimică a fătului la naştere. Deşi accidentele fetale din cursul travaliului sînt răspunzătoare numai de 15—20% din mortalitatea perinatală, consecinţele asupra morbidităţii psihomotorii postneonatale sînt departe de a putea fi evaluate real. Cunoaşterea influenţelor exercitate de perturbările funcţiilor utero-placentare asupra fătului permite investigarea amănunţită a cadrului etiologic şi dirijarea travaliului pentru a realiza diminuarea maximală a condiţiilor de stres (10, 84).

Aşa cum a arătat Reynolds, punga gestatorie poate fi considerată ca un sistem hidraulic închis, în cadrul căruia orice creştere de presiune afectează în măsură egală toate componentele. Creşterea presiunii în cursul travaliului determină consecinţe diverse, ca urmare a compresiunii craniene şi a influenţării condiţiilor hemodinamice utero-placentare şi cordonale, cu toate consecinţele adaptative şi/sau patologice circulatorii, respiratorii şi metabolice.

Solicitările presoare, cînd ating pragul de 30—50 mm Hg la nivel cranian, se însoţesc de diminuarea fluxului sanguin intracerebral şi determină un răspuns sistemic de tip hipertensiv, cu bradicardie sau hipoxie la nivelul centrilor şi deceleraţie cardiacă. Gradul deceleraţiei şi semnificaţia sa dau naştere la numeroase controverse. Majoritatea autorilor acceptă ipoteza că pentru producerea sa, în afara compresiunii craniene, care ar acţiona reflex prin exercitarea baroreceptorilor oaselor craniului determinată de deformarea sau creşterea de presiune, ar mai fi necesară şi intervenţia unor factori agravanţi, cum ar fi poziţia craniului fetal, gradul de deflectare, rotaţia, precum şi modificările hipoxemice fetale. Fenomenele de deceleraţie se află sub control vagal, intrînd în cadrul manifestărilor reflexe sau fiziologice, în funcţie de particularităţile răspunsului reflex specific.

În etapa actuală a cunoştinţelor, corelarea deceleraţiei cu gradul de afectare a fluxului sanguin cerebral şi delimitarea deceleraţiei reflexe de cea hipoxică sînt greu de realizat. De aceea, se impune ca orice diminuare a ritmului cardiac fetal de tip decelerator să fie investigată atent sub aspect etiopatogenic, înainte de aplicarea etichetei de fenomen reflex postcompresie craniană.

Hipoxia fetală determină acidoză metabolică, ale cărei consecinţe se vor exercita în primul rînd asupra aparatului cardiovascular, determinînd: tahicardie, hipertensiune, perturbări de distribuţie microcirculatorie, cu scăderea fluxului sanguin la periferie şi creşterea sa concomitentă la nivelul creierului, cordului şi placentei. Accentuarea hipoxiei determină, într-o fază avansată, creşterea rezistenţei vasculare placentare, cu scăderea fluxului sanguin ombilical. Datele din literatură arată că răspunsul fetal la agresiunile din cursul travaliului se bazează pe cuplarea mecanismelor reflexe şi neuroendocrine în grade diverse, în funcţie de maturitate, condiţiile preexistente travaliului şi patologia de travaliu. Lipsa de corectare a hipoxiei prin fenomenele adaptative normale va genera leziuni hipoxice la nivel cerebral şi cardiac şi chiar decesul intrauterin al produsului de concepţie (78, 80).

Cercetările de biochimie sanguină au arătat că apariţia fenomenelor de deceleraţie are loc la valori ale P_{O_2} sub 20 mmHg şi o saturaţie arterială de 25—30%, existînd o corelaţie strînsă între presiunea oxigenului, saturaţia în oxigen şi modificările cordului fetal. Modificările de tip acidozic apar mai tardiv, explicînd astfel discordanţele dintre înregistrările cordului fetal, care atestă deceleraţie şi biochimia sanguină fetală, care nu evidenţiază acidoza.

În concluzie, *trigger*-ul modificărilor cardiace fetale este reprezentat de hipoxie, iar adaptarea cordului la agresiunea hipoxică impune mobilizarea unor răspunsuri neuroendocrine coordonate şi integrate.

Adaptările metabolice

Stresul travaliului induce o serie de modificări metabolice evidenţiabile mai ales în condiţii de hipoxie sau pe feţii cu rezerve adaptative mult diminuate prin patologie maternă sau feto-placentară preexistentă apariţiei contracţiilor uterine din parturiţie.

Metabolismul glucidic

Principala sursă energetică folosită de făt în cursul dezvoltării intrauterine şi în travaliu este glucoza, care traversează placenta prin mecanisme de transport activ facilitat. Glucoza este depozitată sub formă de glicogen la nivel placentar şi hepatic, aceste organe participînd alternativ în reglarea homeostaziei glucidice, în funcţie de vîrsta gestaţiei. Rezervele de glicogen hepatic cresc mai ales în ultimele săptămîni de sarcină, cînd ajung la 90—100 mg/g de ţesut, depăşind astfel de aproximativ două ori valorile de la adultul normal. Nivelul glicogenului cardiac este de zece ori mai mare comparativ cu valorile de la adult, iar al celui muscular de trei ori mai mare. La fătul hipotrofic rezervele de glicogen diminuează foarte mult, explicînd particularităţile comportamentului metabolic în cursul evoluţiei travaliului.

Reglarea metabolismului glucidic în cursul parturiţiei, prin intervenţia insulinei fetale, este deficitar, răspunsul insulinic fiind inadecvat la variaţiile glicemiei, deoarece maturizarea funcţională a mecanismelor de reglare a metabolismului glucidic are loc în perioada postnatală, odată cu instalarea alimentaţiei orale (14, 23).

Datorită rezervelor ample glucidice, depozitate sub formă de glicogen la nivelul ţesuturilor, fătul are asigurate *intra partum* necesităţile energetice şi posibilităţile de adaptare la solicitările hipoxice din această perioadă. Rezervele glicogenice permit, de asemenea, adaptarea fetală la solicitările de termoreglare din perioada neonatală imediată, cînd aportul caloric este minim sau absent. Solicitările metabolice glucidice în cursul naşterii şi în primele ore *post partum* vor avea ca rezultat scăderea glicogenului hepatic la 10% din valorile preexistente declanşării naşterii, aceste rezerve atingînd valorile întîlnite la adulţi numai după trei-patru săptămîni de la naştere. Glicogenul cardiac suferă de asemenea scăderi marcate în cursul travaliului şi în perioada neonatală precoce, mai ales în caz de hipoxie *intra partum*.

Scăderea rezervelor glicogenice în cursul naşterii va determina o schimbare a configuraţiei metabolice. În primele 24—48 de ore de evoluţie postnatală valorile coeficientului respirator oscilează în jurul cifrei de 1, ulterior aceste valori scad la 0,70—0,75, pentru a creşte la 0,85 în momentul stabilirii alimentaţiei adecvate.

Aceste transformări metabolice arată particularitățile adaptării fetale la condițiile de travaliu, cînd datorită stimulului hipoxic consumul glucidic este foarte crescut, pentru ca ulterior, cînd rezervele glucidice diminuează, să existe posibilitatea schimbării sursei energetice prin folosirea lipidelor, rezervele glicogenice fiind păstrate pentru metabolismul cerebral și cardiac.

Metabolismul protidic

Fenomenele anabolice fetale din cursul gestației sînt corelate cu procese de transport activ transplacentar al aminoacizilor, în cadrul cărora predomină L-aminoacizi. În ultimii ani se discută tot mai mult ipoteza depozitării aminoacizilor în țesutul utero-placentar ca etapă premergătoare transportului lor în circulația fetală prin difuziune simplă. Aminoacizii sînt folosiți în compartimentul fetal pentru biosinteza proteică, care atinge maximum în trimestrul al treilea cînd fătul reține 2 g proteine/kilocorp/zi.

Concentrația proteică sanguină crește de la 1,6 g/100 ml (cu 90% conținut albuminic) în cursul celei de a 3-a luni de viață, la 6 g/100 ml la sfîrșitul trimestrului al treilea, iar raportul albumine globuline la termen este de 3/2 (19, 61,62).

În cursul evoluției sarcinii, pe lîngă creșterea progresivă a utilizării aminoacizilor pentru biosinteza de proteine tisulare, are loc și o intensificare a folosirii lor ca substrat energetic, dovadă fiind concentrațiile mai crescute ale produșilor de catabolism proteic (uree, acid uric, creatinină) în artera ombilicală, comparativ cu cele din vena ombilicală. În travaliu nivelul metaboliților proteici la nivelul arterei ombilicale depășește cu mult valorile din cursul gestației, indicînd participarea energogenetică intensă a proteinelor în această etapă.

Metabolismul lipidic

Lipidele joacă un rol esențial în procesele energo-me-tabolice fetale și neonatale. Depozi-tate sub formă de trigliceride și grăsimi neutre, lipidele reprezintă o sursă concentrată energetică, care devine aparentă clinic după 24 de săptămîni de gestație. Dezvoltarea depozitelor lipidice are loc mai ales după 34 de săptămîni de gestație, fiind corelată cu creșterea sintezei de insulină fetală și efectul lipogenic al acesteia.

Sinteza trigliceridelor la nivelul celulelor grase are loc mai ales în trimestrul al treilea, cînd acestea capătă aptitudinea de a sintetiza acizi grași liberi, pînă atunci rezervele lipidice realizîndu-se din acizii grași de proveniență maternă (77, 78).

În cursul gestației folosirea lipidelor ca sursă energetică are loc numai în condiții de hipoxie. În travaliu glucidele continuă să fie sursa energetică majoră, dar în condiții de hipoxie și imediat postnatal folosirea acizilor grași crește foarte mult, fapt reflectat și prin concentrația lor plasmatică ridicată. În hipoxia acută severă și în hipoxiile grave cronice fătul devine incapabil de a mobiliza rezervele lipidice și deci de a realiza conversiunea energetică. La feții hipotrofici este prezentă de asemenea scăderea rezervelor lipidice, datorită aportului glucidic inadecvat și patologiei de conversie enzimatică la nivelul adipocitului. La prematuri dezvoltarea insuficientă a structurilor adipoase este datorată mai ales duratei scurte a ciclului gestațional.

Importanța rezervelor lipidice, în special a celor albe (energetice), apare mai ales în condiții de hipoxie *intra partum*, cînd, aportul, de oxigen și glucoză fiind scăzut, lipidele reprezintă sursa energetică majoră.

Echilibrul acido-bazic

Homeostazia fetală și cea neonatală sînt strîns corelate cu menținerea în limite normale a pH sanguin și tisular, iar balanța dintre componenta respiratorie reprezentată de CO_2 și componentele metabolice acide condiționează valoarea pH sanguin.

Dezvoltările tehnologice recente au permis punerea la punct a unei serii de metode care dau posibilitatea măsurării facile a pH, P_{CO_2} și P_{O_2}. Între metodele preconizate, menționăm tehnica Astrup, care permite determinarea pH și P_{CO_2} sanguin în cantități de sînge sub 0,2 ml. Odată cunoscute valorile pH și P_{CO_2}, folosind nomograma Siggard-Andersen se determină valorile bazelor în exces, bicarbonatului standard, bicarbonatului actual (78, 95).

Echilibrul acido-bazic fetal în ultimă instanță este corelat cu aportul transplacentar, adecvat de O_2 și eliminarea corespunzătoare de CO_2. Mecanismele de transfer transplacentar al H^+ și HCO_3^- sînt puțin cunoscute, deși studiile efectuate pe feți din mame diabetice demonstrează în cazul acidocetozei materne existența unui transfer lent în special al H^+. Difuziunea transplacentară a CO_2 este foarte rapidă, existînd diferențe minime între P_{CO_2} matern și fetal. Pe lîngă proprietățile fiziologice ale placentei, în transferul rapid al CO_2 din sectorul fetal în cel matern mai intervine activitatea scăzută a hemoglobinei fetale pentru acest gaz și menținerea în parametri normali a oxigenării fetale. Este cunoscut efectul Haldane, care constă în scăderea afinității hemoglobinei fetale față de CO_2 odată cu creșterea oxigenării sanguine. În condițiile unui travaliu normal, în cadrul căruia schimburile gazoase placentare, perturbate în timpul contracției, sînt echilibrate în perioada dintre contracții, pH sanguin nu scade sub 7,25. Scăderea între 7,25 și 7,20 arată perturbări ale echilibrului acido-bazic parțial compensate, cu pericol iminent de asfixie, ceea ce impune necesitatea corectării cadrului etiopatogenic generator. Coborîrea pH sub 7,20 arată decompensarea mecanismelor fetale și impune rezolvarea de urgență a nașterii.

Factorii care generează condițiile de hipoxie fetală sînt reprezentați de patologia hemodinamică, placentară de travaliu, hematologică etc. Modificările echilibrului acido-bazic care depășește limitele de compensare stau la baza sindromului de suferință fetală, a cărei geneză ține de numeroși factori materni, placentari și fetali. Prezentarea valorilor normale ale pH și P_{CO_2} în sîngele arterial la nou-născuți (tabelul XXII) permite încadrarea nosologică a cazurilor patologice și instituirea măsurilor corespunzătoare, necesare reechilibrării.

TABELUL XXII

VARIAȚIILE pH ȘI P_{CO_2} FETAL ÎN PRIMELE ZILE DUPĂ NAȘTERE

Vîrsta	pH	P_{CO_2} (mm Hg)
În momentul nașterii	7,25	50
o oră	7,30	40
4 ore	7,33	38
24 de ore	7,38	33—35
4 zile	7,39	36

Adaptările endocrine

Răspunsul fetal la agresiunea hipoxică și metabolică determinată de contracția uterină este coordonat nervos și endocrin. Creșterea concentrației ACTH, GH, TSH și gonadotropinelor în cursul evoluției gestației permite adaptarea structurilor endocrine periferice la solicitările hormonale, ale tropilor hipofizari.

În cursul travaliului descărcările de ACTH în compartimentul fetal cresc de două-trei ori, concomitent cu creșterea concentrației hormonilor corticosuprarenalieni, valorile cele mai mari fiind atinse de DHEA, pregnenolon și mai puțin de cortizol. Sistemul hipotalamo - hipofizo - corticosuprarenalian fetal, începînd din trimestrul al treilea de gestație funcționează autonom, fiind afectat foarte puțin de valorile hormonale materne. Activitatea crescută a axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian este corelată atît cu solicitările metabolice, cît și cu o bună maturizare pulmonară, așa cum o dovedește incidența scăzută a sindromului de detresă respiratorie în cazurile de dezvoltare normală a corticosuprarenalei (34, 72). Cercetarea *intrapartum* a concentrației corticosteroizilor în compartimentul fetal arată valori mult mai crescute comparativ cu cele găsite la feții extrași prin operație cezariană profilactică. Nivelul corticosteroizilor în cordonul ombilical, la fătul născut pe căi naturale, atinge 5—20 μg/100 ml, fiind de două ori mai mare ca la adult. Cercetarea perioadei medii de înjumătățire a cortizonului în sîngele fetal arată valori duble față de adult, datorită particularităților mecanismelor de inactivare prin glucuronoconjugare hepatică. Administrarea de ACTH exogen determină un răspuns secretor corticosuprarenalian, infirmînd părerile clasice că răspunsul cortizolic fetal la stres este scăzut sau inadecvat. Explicația rezultatelor contradictorii privind răspunsul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian fetal la stres trebuie căutată în pragul scăzut de excitabilitate a *trigger*-ului hipotalamic, care necesită excitații foarte puternice pentru a intra în funcțiune (77,84).

O constatare interesantă în cazul biochimiei hormonale sterolice fetale este creșterea mai marcată a androgenilor la fătul prematur, comparativ cu cel la termen.

Răspunsul medulosuprarenalian la agresiunile hipoxice și metabolice din travaliu este reprezentat de creșterea biosintezei și eliberării de catecolamine, reflectată clinic prin modificări cardiovasculare și amniotice, iar biochimic prin creșterea concentrațiilor sanguine și influențarea metabolismului energetic.

Hormonii tiroidieni participă atît la creșterea și dezvoltarea fetală, în special cerebrală, cît și la mecanismele de adaptare în cursul travaliului. Intrarea în funcțiune a axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian are loc încă din trimestrul al doilea, dar el este influențat foarte mult de homeostazia tiroidiană maternă. Confirmarea biosintezei de hormon tireotrop și de tireoglobulină de către placentă și concordanța acestora cu nivelul sintezei estrogenice arată rolul jucat de placentă în procesele de adaptare fetală. Creșterea mai marcată a tiroxinei, tireoglobulinei și tireotropului arată participarea reglatorie la procesul fundamental metabolic de creștere și dezvoltare. T_3 și T_4 cresc marcat în cursul travaliului, sub influența creșterilor de tirotropină. Stimularea maximă hipotalamo-hipofizo-tiroidiană este prezentă în primele zile de evoluție postnatală, reliefînd rolul jucat în procesele de adaptare necesitate de trecerea de la viața intrauterină la cea extrauterină.

Adaptările placentare

Cercetările epidemiologice și experimentale efectuate în diferite țări au dovedit o legătură strînsă între aportul alimentar proteic, greutatea placentară, greutatea fetală și funcționalitatea adaptativă feto-placentară *intrapartum*. Astfel, placentele provenite de la populații cu alimentație carențată în proteine sau de la animale cu rație proteică scăzută sînt cu cca 10—20% mai mici decît cele de la lotul alimentat normal, iar incidența hipotrofiei este cu 15% mai crescută (4,14).

Multiplele funcții exercitate de placentă suferă o serie de solicitări suplimentare în cursul actului parturiției.

Modificările hemodinamice de la nivelul spațiului intervilos se vor repercuta atît asupra funcțiilor respiratorii și nutritive, cît și asupra celor metabolice și endocrine ale placentei.

În cadrul funcțiilor metabolice vor fi influențate în special activitatea enzimelor placentare, precum și sinteza proteinelor și glicoproteinelor specifice (glicoproteina B_1 de sarcină, cu greutate moleculară de 120 000, β-globulina transportoare de steroizi cu greutate moleculară de cca 100 000 și proteina specifică placentară cu greutate moleculară de aproximativ 50 000).

Studiul enzimelor placentare, deși este departe de a fi complet, a arătat o corelație strînsă între valorile cistinaminopeptidazei (ocitocinaza) și ale fosfatazei alcaline termostabile, pe de o parte, și starea fătului *intrapartum*, pe de alta.

Biosinteza hormonilor proteici și sterolici este strîns corelată cu procesele energo-metabolice din țesutul placentar, a căror desfășurare este perturbată în grade diferite de travaliu. În cazul unui nivel scăzut de hormoni sterolici, în special E_3, precum și de hormon lactogen placentar, adaptarea se realizează mult mai dificil (6,9,14).

Funcționalitatea unității materno-placento-fetale și nivelul sterolilor din compartimentul fetal și placentar vor influența fiziologia și maturarea organo-viscerală fetală. Între acestea mai studiată este maturitatea pulmonară evidențiată prin valorile raportului lecitină/sfingomielină, care trebuie să depășească 1,5—2. Influențarea cel puțin parțială a acestui raport prin administrare de glucocorticoizi, precum și printr-o serie de agresiuni nespecifice între care menționăm ruptura prematură de membrane, demonstrează importanța rolului mecanismelor endocrine placentare și fetale.

Rezerva funcțională placentară determină capacitatea de adaptare la modificările variate și numeroase din cursul parturiției. În cadrul placentelor cu leziuni degenerative (insuficiența placentară idiopatică, gestozică, infecțioasă etc.), diminuarea sau lipsa rezervelor funcționale, reprezentate atît prin stocajul aminoacizilor, glicogenului și lipidelor, cît mai ales prin transferul din compartimentul matern și adaptarea specifică vasculo-circulatorie, determină tulburări fetale.

Cercetările recente au demonstrat scăderea activității metabolizării diverșilor principii activi în cadrul patologiei placentare, cum ar fi prostaglandinele, monoaminele etc., explicînd particularitățile declanșării și desfășurării travaliului într-o serie de entități patologice, ca de exemplu în gestoze. În placenta ischemică au fost evidențiate proliferări ale celulelor X, concomitent cu scăderea concentrației de acizi grași nesaturați și a capacității biosintetice celulare. Proliferarea celulelor X pare a fi corelată cu rolul inhibitor jucat de acestea în eliberarea unor substanțe care intervin în declanșarea travaliului, deoarece fenomenul este mai evident în cadrul sarcinilor ajunse la termen sau în apropierea acestuia.

Răspunsul placentar la modificările hipoxice din travaliu cuprinde multiple componente, între care menționăm pe cele vasculare, endocrine, metabolice și tisulare (36, 37). Intricarea și armonizarea acestor componente sînt în strînsă dependență cu factorii genetici, nutriționali, imunologici, biochimici etc.

Cercetarea adaptării placentare la solicitările din parturiție se realizează clinic indirect, prin răspunsul fetal cardiovascular, intestinal, muscular striat și respirator. În cadrul modificărilor cardiovasculare un rol important îl ocupă decelerarea tardivă persistentă, depistată cardiotocografic, a cărei lipsă *intrapartum* sau la administrarea de ocitocice exclude în general insuficiența placentară.

Studiul comparativ al eliminărilor de E_3 şi al toleranţei cordului fetal la administrarea de ocitocice a arătat că aproximativ două treimi din feţii hipotrofici nu prezintă decelerare tardivă în timpul testării. Aceasta pare să demonstreze existenţa unei anumite ierarhii funcţionale placentare, în cadrul căreia fiziologia respiratorie este afectată mult mai tardiv decît cea nutritivă (42, 61, 69).

Aspectele variate ale insuficienţei placentare din fetopatia diabetică, în cadrul căreia funcţia endocrină persistă la valori normale sau crescute chiar cu 24—48 de ore înaintea decesului fetal, în timp ce respiraţia este afectată de trei-cinci săptămîni premergător decesului, arată importanţa jucată de mecanismele endocrine în cadrul adaptărilor placentare la diversele agresiuni. Menţinerea normală a E_3 pare a fi în legătură cu nivelul crescut insulinic — secundar variaţiilor glicemiei — care stimulează sinteza de hormoni glicoproteici şi sterolici placentari.

Aceste aspecte diferenţiate de răspuns placentar la agresiunile hipoxice, imunologice, metabolice, vasculare etc. denotă complexitatea mecanismelor adaptative funcţionale şi posibilităţile diferenţiate multiple de biosinteză celulară placentară. De aceea, în cadrul explorării funcţionalităţii complexului materno-placento-fetal se va căuta decelarea diverselor aspecte funcţionale, individualizate în funcţie de contextul clinic.

Investigarea inframicroscopică a arătat o serie de aspecte de distribuţie a structurilor colagenice la nivelul membranei bazale trofoblastice, care variază foarte mult în funcţie de patologia *antepartum* şi gradul de hipoxie *intrapartum*. Aceste date de fiziologie şi inframicroscopie arată varietatea mecanismelor de răspuns adaptativ placentar şi importanţa cunoaşterii mijloacelor de explorare.

FIZIOPATOLOGIA NAŞTERII

Actul naşterii poate fi privit ca rezultanta sincronizării funcţionale armonioase a factorilor materni, fetali şi placentari. Orice perturbare a acestei sincronizări se va repercuta asupra desfăşurării parturiţiei, cu consecinţe diverse, reflectate prin indicii de morbiditate şi mortalitate perinatală şi maternă.

Patologia de travaliu se întîlneşte cu o frecvenţă de 8—12% din naşteri. Consecinţele materne şi fetale ale abaterilor de la normal ale fenomenelor naturale care stau la baza actului parturiţiei diferă în funcţie de cadrul etiopatogenic, durata şi intensitatea tulburărilor, măsurile terapeutice aplicate. Înţelegerea noţiunii de travaliu distocic presupune în primul rînd precizarea limitelor travaliului normal, în contextul variaţiilor foarte mari întîlnite în cadrul normalului, variaţii care dau individualitatea şi particularitatea naşterii în fiecare caz în parte. În cadrul acestei delimitări neprecise a noţiunii de naştere normală, factorii etiologici materni, fetali şi placentari, izolaţi sau asociaţi, pot genera modificări variate ale desfăşurării parturiţiei. Aceste entităţi mai mult sau mai puţin bine definite au fost sistematizate pe baza diverselor criterii, în cadrul cărora aspectul clinic ocupă un loc dominant. Conform reprezentării grafice pe modelul lui Friedman, (41 bis) evoluţia normală a actului naşterii cu cele patru perioade trebuie să se desfăşoare într-un interval optim, a cărui limită maximă este de 24 de ore şi cea minimă de 4—5 ore. În acest interval, păstrarea în cadrul unor variaţii fiziologice a contractilităţii uterine, a activităţii cordului fetal şi a stării generale a mamei, vin să completeze criteriul temporal în definirea noţiunii de travaliu în parametri normali.

Tulburările primelor două perioade ale naşterii sînt încadrate sub denumirea de distocii şi au la bază trei mari condiţii etiopatogenice:

A. Patologia mecanică.

B. Patologia de relaţie funcţională dintre prezentaţie şi filiera pelvi-genitală.

C. Patologia de contracţie uterină.

Frecvent cele trei condiţii coexistă, cu predominanţa în diverse grade a uneia sau a două dintre ele.

Distociile mecanice

Distociile mecanice pot fi determinate de patologia congenitală sau dobîndită care afectează forma, capacitatea, înclinaţia sau simetria bazinului. O altă cauză este reprezentată prin consecinţele exercitate asupra bazinului de către leziunile structurilor musculo-scheletice şi articulare de vecinătate, cu alternarea consecutivă a posturii; acestea pot fi determinate de afecţiuni endocrine, metabolice, de statică. Patologia de prezentaţie (prezentaţiile deflectate, prezentaţia transversă şi, în anumite cazuri, chiar prezentaţia pelviană) formează o altă componentă a distociei mecanice. În sfîrşit, modificările patologice care afectează produsul de concepţie, segmentar sau în totalitate, cum ar fi hidrocefalia, patologia tumorală, monstruozităţile, se includ de asemenea în cadrul distociei mecanice.

În concluzie, distocia mecanică este rezultanta tuturor factorilor etiologici care afectează configuraţia canalului de naştere osos şi moale, raporturile dintre prezentaţie şi strîmtoarea superioară, precum şi forma şi dimensiunile mobilului fetal.

Enumerarea factorilor etiologici materni (patologia de bazin, patologia uterină cervicală cicatriceală sau tumorală, patologia tumorală a structurilor din vecinătatea filierei pelvigenitale etc.), a factorilor fetali (malprezentaţii, malpoziţii, tumori, malformaţii, sarcina multiplă etc.) şi a factorilor placentari (patologie de inserţie placentară) care afectează, direct sau indirect, desfăşurarea mecanismului normal al naşterii, dă posibilitatea înţelegerii numeroaselor posibilităţi de intricare etiopatogenică. O menţiune trebuie făcută pentru factorii placentari şi sarcina multiplă, în cadrul cărora distocia mecanică este secundară, cel mai adesea, patologiei de prezentaţie, cu asocierea în diverse grade a factorilor dinamici.

Într-o serie de cazuri distocia mecanică apare evidentă cu ocazia consultaţiei prenatale. În altele aceasta se evidenţiază doar cu ocazia travaliului, prin perturbarea în diverse grade a fazelor evolutive din cadrul curbei lui Friedman. Aceste perturbări se traduc prin alungirea fazelor sau prin oprirea secundară a travaliului în faza activă sau în cea de deceleraţie.

Aprecierea posibilităţii de rezolvare favorabilă a conflictului dintre prezentaţie şi filiera pelvi-genitală constituie ceea ce în accepţiunea modernă definim ca proba de travaliu. Clasic proba de travaliu se referă numai la rezolvarea conflictului dintre strîmtoarea superioară şi craniul fetal. Extinderea cadrului noţiunii este corelată cu aprofundarea cunoştinţelor privind distocia mecanică, repercusiunile acesteia asupra *patern*-ului evoluţiei travaliului şi asupra morbidităţii şi mortalităţii materne şi fetale.

Intensificarea folosirii monitorizării în travaliu şi posibilitatea de corectare cu ocitocice a distociei dinamice primitive sau asociate celei mecanice a permis extinderea diverselor aspecte, corelate cu această probă, între care menţionăm: testarea permeabilităţii strîmtorii medii şi inferioare — aşa-zisele probe de travaliu pentru strîmtorile respective — şi proba de travaliu pentru prezentaţia pelviană (proba colului).

Privită din punct de vedere fiziopatologic semnificaţia distociei mecanice diferă la primipare, la care factorii etiologici mai frecvent întîlniţi sînt reprezentaţi prin patologia de bazin, comparativ cu multiparele, la care, pe lîngă aceştia, intervin frecvent şi factori fetali (exces de volum, distocie de acomodare, distocie de prezentaţie) şi/sau placentari.

La multipare distocia mecanică se asociază mult mai frecvent cu patologie placentară, patologie de cordon (prolabare), distocie dinamică de tip hipoton şi ruptură uterină. Aceste complicaţii sînt corelate cu comportamentul modificat al structurilor conjunctivo-elastice şi musculare cervico-segmentare şi corporeale, cu repercusiuni asupra tuturor factorilor care influenţează desfăşurarea în limite normale a travaliului. Importanţa cunoaşterii diferenţelor etiopatogenice dintre distociile mecanice la primipare şi la multipare rezidă şi în implicaţiile asupra comportamentului uterului în cadrul travaliului natural sau dirjiat cu ocitocice.

Orice prelungire a travaliului la multipare impune evaluarea riguroasă a condiţiilor mecanice şi a statusului obstetrical, înaintea corectării prin ocitocice (4, 6). Dacă la primipare administrarea de ocitocice corectează patologia de travaliu generată de vicii mecanice minore — în cadrul cărora menţionăm corectarea dinamică, alături de modificările plastice fetale, intervenţia mecanismelor de acomodare, flexia şi sinclitismul — la multipare se impune cercetarea minuţioasă în special a componentei fetale, care reprezintă cel mai adesea cauza distociei. La acestea, administrarea de ocitocice, în cadrul unei distocii prin exces de volum fetal, generează frecvent ruptură uterină, suferinţă fetală, moartea fătului în uter etc.

Distociile prin patologia de relaţie funcţională

Distociile prin patologia de relaţie funcţională între prezentaţie şi filiera pelvi-genitală cuprind totalitatea cauzelor care contribuie la alterarea raporturilor dintre prezentaţie şi strîmtoarea superioară în cadrul prezentaţiei craniene flectate. Ea este generată de perturbarea desfăşurării normale a componentelor mecanice ale naşterii.

Afectarea flexiei, acomodării şi sinclitismului prin patologie placentară, patologie de cordon, factori fetali, tulburări de axialitate pelviană etc. se repercutează asupra evoluţiei normale a travaliului, generînd alungirea sau oprirea lui secundară. O menţiune aparte în cadrul patologiei de relaţie trebuie făcută pentru varietăţile posterioare şi degajările în prezentaţie occipito-sacrată. Corectarea tulburărilor de dinamică sau de evoluţie a prezentaţiei prin administrarea de ocitocice cere mare prudenţă la multipare.

Distociile prin tulburări de contracţie uterină

Distociile prin tulburări de contracţie uterină, caracterizate prin alterări ale momentului declanşării travaliului sau prin alterări ale frecvenţei, ritmului şi eficienţei contractilităţii uterului, pot fi grupate astfel:

I. Patologia de declanşare, cu următoarele tipuri:

a) naştere prematură;
b) sarcină prelungită;
c) totalitatea aspectelor patologice de declanşare a travaliului, indiferent de vîrsta gestaţională.

II. Patologia de evoluţie, cu următoarele aspecte:

a) naştere precipitată;
b) travaliu prelungit;
c) opririle secundare de travaliu în cursul fazei de latenţă activă sau pelviană.

Aceste aspecte patologice caracterizează primele două faze ale travaliului, urmînd ca abaterile de la normal din fazele a 3-a şi a 4-a să fie prezentate separat.

Patologia de declanşare

Declanşarea travaliului în momentul optim presupune o armonizare fundamentală a unui şir de transformări induse în compartimentele matern şi feto-placentar. Orice desincronizare care afectează punga gestaţională, fătul, placenta sau mecanismele integratoare materne sau fetale se va repercuta asupra momentului declanşării travaliului şi asupra evoluţiei fazelor iniţiale ale naşterii.

Naşterea prematură

Naşterea prematură prezintă cele mai serioase repercusiuni asupra fenomenelor demografice, prin consecinţele asupra indicilor de mortalitate şi morbiditate perinatală şi asupra evoluţiei adaptării postneonatale, precum şi prin frecvenţa sa cuprinsă între 7 şi 10%. Cadrul etiopatogenic este foarte vast, cuprinzînd factori fetali (genetici sau dobîndiţi), factori materni (locali sau sistemici), factori placentari, factori peristatici (traumatici, biologici, biofizici, socioeconomici etc.).

În cadrul factorilor fetali, un loc important îl ocupă patologia genetică — evidenţiată prin studiul *pedigree*-ului corelat cu investigaţii citogenetice şi metabolice—gemelaritatea şi hidramniosul. Mecanismul de declanşare a travaliului diferă în funcţie de etiologie. În gemelaritate şi hidramnios supradistensia uterină şi creşterea excitabilităţii uterine — prin discordanţa dintre modificările morfo-funcţionale şi biochimice de la nivelul fibrei miometriale, cu consecinţe asupra funcţionalităţii membranei şi energeticii celulare — alături de perturbările hemodinamice utero-pelviene reprezintă factorii principali care contribuie la iniţierea declanşării naşterii precipitate (28, 66, 100).

Acest complex de transformări influenţează atît hemodinamica utero-placentară, cît şi biochimia tisulară, determinînd creşterea excitabilităţii α-receptorilor, creşterea prostaglandinelor şi a norepinefrinei şi, probabil, creşterea sensibilităţii la ocitocină. Supradistensia se va exercita şi asupra placentei, afectînd în special funcţiile respiratorie şi nutritivă, iar modificările placentare vor genera hipoxie, cu declanşarea tuturor fenomenelor reactive fetale de adaptare la stresul hipoxic. Modificările concentraţiei hormonale şi ale raporturilor optime estrogeni-progesteron, cortizol/progesteron la nivelul ariei de inserţie placentară, vor influenţa comportamentul membranei celulare miometriale, perturbînd echilibrul polarizare-depolarizare, care stă la baza iniţierii contractilităţii.

Declanşarea prematură a travaliului prin factori genetici pare a fi corelată cu o serie de mutaţii genetice, evidenţiate prin cercetarea anamnestică şi epidemiologică la o serie de familii cu naşteri premature repetate pe descendenţă. Acelaşi fenomen, de mutaţii genetice spontane, întîmplătoare sau persistente, a fost întîlnit în cercetări de încrucişare la animale. Naşterea prematură este corelată cu toxemia gravidică doar în aproximativ 30% din cazuri, fiind determinată de modificările vasculo-deciduale şi imunologice prezente în cadrul acestei afecţiuni şi care se repercutează asupra fiziologiei miometriale, deciduale şi feto-placentare. Scăderea aportului sanguin la nivel decidual, asociată cu modificările de distribuţie hidro-electrolitică între compartimentele vascular şi interstiţial, generează atît perturbări de excitabilitate a fibrei miometriale, cît şi modificări ale relaţiei deciduă-placentă. Prezentarea diferenţiată a cîtorva aspecte etiopatogenice corelate cu naşterea prematură dă posibilitatea înţelegerii numeroaselor mecanisme incriminate în declanşarea sa, obligînd pe clinician ca în terapia de prevenire să elucideze cadrul etiopatogenic. Eşecul numeroaselor formule terapeutice preconizate şi lipsa unei formule infailibile ţine tocmai de multiplele verigi fiziopatologice care stau la baza acestui proces.

Sarcina prelungită

Sarcina prelungită (suprapurtată sau depăşită) este caracterizată prin depăşirea duratei normale a ciclului gestaţional, care la om este de 280+14 zile, sau, exprimată în săptămîni, este de 40 ± 2. Depăşirea acestei durate dedetermină o serie de modificări vasculo-deciduale și feto-placentare, dintre care menționăm:

— scăderea fluxului sanguin uterin;

— diminuarea circulației la nivelul spațiului intervilos;

— scăderea rezervei funcționale placentare;

— modificări fetale (diminuarea țesutului adipos, macerație tegumentară, absența vernixului cazeos și a *lanugo*-ului, alungirea unghiilor, scăderea concentrației hemoglobinei fetale etc.). (25, 33, 44).

Diagnosticul de sarcină suprapurtată este pus cel mai adesea retrospectiv, prin comparararea datelor anamnestice, clinice (fetale, placentare) și biochimice. În multe cazuri de așa-zisă sarcină prelungită este vorba de confuzii asupra datei ultimei menstruații, patologie ovulatorie, de fecundație sau ovoimplantație. Incidența sarcinii prelungite variază pe diversele statistici între 0,05 și 7%. Factorii incriminați în prelungirea ciclului gestațional cuprind: modificări genetice (mutații și selectivitate), modificări lacentare și/sau patologie fetală (anpencefalie, hipoplazie corticosuprarenaliană etc.). Factorii genetici, care constau în mutații transmise selectiv, au fost demonstrați la bovine, la care au putut fi realizate selectiv tulpini cu durata ciclului gestațional ce poate merge de la 280 la 500 de zile.

Rolul sexului fetal în influențarea momentului declanșării nașterii este dovedit cert la animale, la om fiind deocamdată insuficient demonstrat (14). Declanșarea precoce a nașterii la feții de sex masculin pare asociată fecundării precoce și dezvoltării morfologice mai rapide.

Rolul factorilor neuroendocrini fetali, cu prelungirea ciclului fetal gestațional a fost demonstrat prin cercetări făcute pe feți anencefali. Studiul eliminărilor hormonale și al concentrației estrogenilor în lichidul amniotic a arătat la anencefali o scădere a biosintezei de estrogeni, iar investigația morfopatologică a corticosuprarenalei, a demonstrat existența unei relații directe între gradul de hipoplazie și prelungirea duratei sarcinii. Modificările metabolice și endocrine de la nivelul unității feto-placentare și deficiența mecanismelor neuroendocrine vor determina o tulburare a proceselor de maturizare morfo-funcțională a fibrei miometriale care stă la baza declanșării parturiției (90, 94). Numeroși alți factori au fost incriminați în prelungirea duratei sarcinii la anencefali, printre care menționăm: absența octapeptidelor hipotalamo-hipofizare, scăderea raportului estrogeni/progesteron și creșterea raportului estrogeni/corticosteroizi, care ar sta la baza hiperreactivității β-receptorilor ce joacă un rol important în diminuarea contractilității uterine.

Patologia de declanșare a travaliului

Patologia de declanșare a travaliului, încadrată cel mai adesea generic sub denumirea de „fals travaliu“, înglobează totalitatea aspectelor caracterizate printr-o contractilitate uterină cu ritmicitate și intensitate diferită și fără influență asupra ariei cervico-istmice. Cadrul etiopatogenic cuprinde numeroși factori materni, fetali și placentari a căror rezultantă este lipsa de realizare a unei sinergii între factorii contractili și rezistența cervico-istmică.

Dissinergia ține atît de lipsa de armonizare a structurilor contractile (prin patologie de *pace-maker* sau de conducere), cît și de modificările morfo-funcționale și biochimice insuficiente ale glicoproteinelor și proteoglicanilor cervicali. Forma de exteriorizare clinică merge de la prezența unei contractilități care poate reproduce începutul travaliului, pînă la fenomene de hipercontractilitate, însoțite de algii severe. Diferențierea acestor contracții de cele din travaliul propriu-zis se realizează prin durata în timp (în general nu depășesc 4—6 ore) și lipsa modificărilor cervicale. Cunoașterea acestor tulburări de contractilitate necorelate cu declanșarea travaliului permite aplicarea unei conduite corespunzătoare, în general sedativă și antispastică, care realizează ori stagnarea, ori regularizarea contracțiilor și apariția modificărilor cervicale.

Patologia de declanșare este frecvent corelată cu factorii psiho-emoționali sau cu diverse modificări de hemodinamică utero-placentare. Apariția acestei patologii în cadrul rupturii premature de membrane impune explorarea atentă pentru depistarea obstacolelor mecanice, a patologiei de prezentație sau a patologiei placentare. Conduita în cadrul acestor distocii de declanșare diferă în funcție de vîrsta sarcinii, contextul patologic matern și statusul obstetrical, în cadrul căruia starea de integritate a pungii amniotice joacă un rol fundamental.

Patologia de evoluție

Dirijarea științifică a unui travaliu presupune încadrarea lui într-un timp optim și reducerea maximă a efectelor negative materne și fetale. Durata normală a travaliului, considerată din momentul debutului fazei active pînă la terminarea expulziei, este optimă cînd nu depășește 12—14 ore la primipare și 6—8 ore la multipare. Limitele maxime de variație, în cadrul normalului, sînt cuprinse între 4 și 24 de ore. Scurtarea duratei travaliului sub limita de 4 ore este cunoscută sub denumirea de travaliu precipitat, iar depășirea peste 24 de ore formează cadrul travaliului prelungit. Aceste anomalii de travaliu au la bază o serie de modificări ale contractilității uterine, încadrate pe baza caracteristicilor clinice, biofizice și fiziologice, într-o serie de categorii (Fig. 69):

1. **Excesul de contractilitate**, caracterizat prin prezența a mai mult de cinci contracții pe un interval de 10 min. cu două mari aspecte, în funcție de raportul dintre componenta tonică și contractilă:

— excesul de contractilitate cu păstrarea tonusului, deci cu realizarea relaxării între contracții, formînd cadrul tahisistoliei sau al *hiperkineziei normotone;*

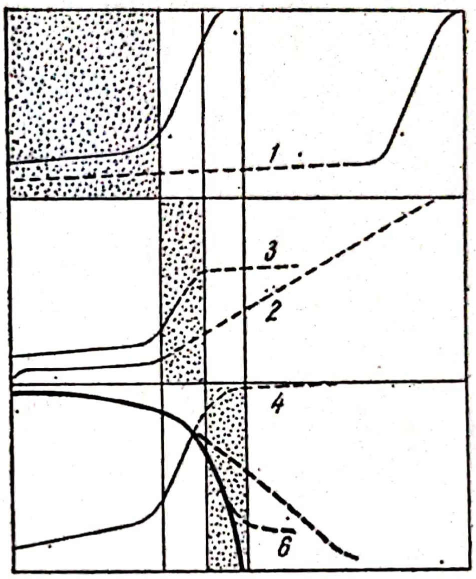


Fig. 69 — Tulburările funcționale ale diferitelor faze ale travaliului:
1 — faza latentă prelungită; *2* — prelungirea fazei active; *3* — oprirea secundară a travaliului; *4* — prelungirea fazei de decelerație; *5* — stagnarea coborîrii prezentației; *6* — oprirea coborîrii prezentației. Liniile continue indică aspectul normal; liniile întrerupte indică aspectul patologic.
(reprodusă după N. E. Friedman).

— contracții cu dispariția corelației dintre funcția tonică și contractilă, cele două componente funcționînd independent și generînd entitatea cunoscută sub numele de *hiperkinezie hipertonă*. Această complicație a travaliului este caracterizată prin creșterea tonusului bazal peste 25 mm Hg — putînd ajunge chiar la 75—80 mm Hg — și scăderea intensității contracțiilor uterine, cu modificări în exces sau în minus ale frecvenței contractile. Aceste contracții uterine tetaniforme, subintrante, se traduc electrofiziologic prin prezența unor succesiuni de contracții, cu durată și ritmicitate variabile. Tonusul uterin crește, în timp ce fibra miometrială pierde secvența contracției — relaxare.

Patologia de travaliu prin exces de contractilitate uterină este întîlnită mai frecvent în nașterea precipitată, decolarea prematură de placentă, supradistensia uterină, tahisistolia prin creșterea tonusului simpatic, hipersensibilitatea la ocitocice, supradozajul de ocitocice.

2. **Insuficiența de contractilitate** stă la baza travaliului hipoton, caracterizat prin tonus bazal sub 8 mm Hg, contracții uterine sub 3/10 min., presiune amniotică sub 25 mm Hg, modificări care exprimate în unități Montevideo (U.M.), dezvoltă o activitate sub 100 U. în cursul fazei de latență. Acest tip de disociere apare prin supradistensie uterină asociată feților cu volum crescut, care epuizează frecvent rezervele contractile miometriale în cursul fazei de latență sau activă a travaliului. Alte cauze incriminate sînt reprezentate de excesul de noradrenalină, creșterea progesteronului la nivelul inserției placentare, patologia intrinsecă a fibrei miometriale sau a armăturii conjunctivoelastice.

3. **Patologia de incoordonare contractilă** (diskineziile) se caracterizează prin prezența unor contracții uterine asincrone din punctul de vedere al genezei, propagării, ritmicității, duratei și frecvenței.

Etiopatogenia este pusă pe seama unor *pace-maker*-i aberanți, care înlătură triplul gradient descendent, specific contracției uterine normale. Incoordonarea a fost împărțită în două grupe, după numărul *pace-maker*-ilor heterotopici activi:

— grupa I este caracterizată prin prezența a doi *pace-maker*-i;

— grupa a II-a este caracterizată prin prezența a mai mult de doi *pace-maker*-i.

La baza tulburărilor de coordonare a contractilității stă lipsa unui focar funcțional dominant a cărei etiologie este insuficient elucidată. În aceste situații poate apărea un *pace-maker* segmento-cervical sau medio-uterin, care generează independent contracții ineficiente. Semnificația tulburărilor de coordonare mai diferă în funcție de momentul apariției în evoluția travaliului. Prezența lor în faza de latență prezintă importanță practică, deoarece premerg deseori instalarea unei contractilități normale. Incoordonarea de gradul al II-lea este deseori desemnată cu termenul de fibrilație uterină și nu este percepută clinic, dar poate fi înregistrată prin dispozitive presoare și cardiotocografice.

Prezența diskineziilor uterine de tip asincron în faza activă sau de decelerație presupune corectarea lor terapeutică, după reevaluarea situației obstetricale, în vederea înlăturării distociei mecanice.

Patologia de evoluție din travaliu va determina una dintre cele trei entități:

a) nașterea precipitată;
b) travaliul prelungit;
c) oprirea secundară a travaliului.

Nașterea precipitată

Nașterea precipitată se caracterizează prin terminarea primelor două perioade într-un interval de timp sub 3 ore, consecutiv unei hipercontractilități uterine. Corespondentul electrofiziologic al acestei hipercontractilități constă în succesiunea unei contracții uterine tetaniforme, de durată și ritmicitate variabile. Consecințele fiziopatologice materne ale acestei modificări de contractilitate constau în tulburarea echilibrului forță contractilă/factori de rezistență, care poate ajunge pînă la ruptură uterină, a cărei iminență este evidențiată prin uter dur, contractat, cu asimilare marcată a componentelor structurale la nivelul treimii superioare a corpului, apariția și ascensionarea inelului Bandl, proeminența ligamentelor rotunde. Pe plan general patologia prin exces de contractilitate se traduce prin creșterea temperaturii, tahicardie, anxietate, agitaţie. Pe acest fond apariţia unei dureri bruşte abdominale, însoţită de dispariţia contracţiilor uterine şi a bătăilor cordului fetal, traduce ruptura uterină.

Factorii etiopatogenici ai travaliului precipitat sînt multipli. Dintre aceştia menţionăm hiperreactivitatea primară sau secundară (deseori corelată cu o disproporţie sau o distocie de prezentaţie) şi hiperreactivitatea indusă de ocitocice. Consecinţele fetale ale acestei patologii dinamice sînt reprezentate prin: tulburări cardiace, modificări hipoxice şi acidoză, care se repercutează asupra aspectului lichidului amniotic şi asupra mecanismelor de adaptare intra- şi neonatale (4, 34).

Bazele biochimice ale hiperreactivităţii uterine din travaliu sînt necunoscute. Se discută deficitele sistemului sarcoplasmic, patologia mecanismelor energetice, patologia de cuplare excitaţie-contracţie. Formele îmbrăcate de patologia de contracţie în travaliul precipitat diferă, de la hiperkinezia fără hipertonie, pînă la kiperkinezia cu hipertonie sau diskinezie. Măsurile terapeutice presupun folosirea asociată a analgezicelor şi anestezicelor volatile, administrate de anestezistul-reanimator.

Travaliul prelungit

Travaliul prelungit cuprinde în etiopatogenie următoarele categorii de factori:

— factori organici (patologie de bazin, exces de volum fetal, distocie de prezentaţie, patologie de părţi moi care afectează mecanismul naşterii);

— factorii reflecşi (distensie vezicală sau rectosigmoidiană, tumori *praevia);*

— factori funcţionali (cervicali, cervico-segmentali, sau fundici).

Factorii mecanici reprezintă cauza cea mai frecventă a patologiei de travaliu, iar abordarea fiecărei entităţi presupune înglobarea unor noţiuni de clinică obstetricală, prezentate pe larg în lucrări recente de specialitate. În cadrul de faţă vom menţiona doar factorii funcţionali, cu cele trei componente:

1. Travaliul prelungit prin disfuncţie cervicală se întîlneşte mai frecvent la primipare şi la multiparele cu patologie organică de col. Componentele fundamentale sînt reprezentate prin rezistenţa cervicală anormală şi semnalizarea nociceptivă secundară frecării dintre prezentaţie şi zona de amorsare cervico-segmentară. Cauzele distociei cervicale pot fi: genetice, gestaţionale (col insuficient pregătit) sau determinate de travaliu (patologie de acomodare, disproporţii, sedare excesivă, fals travaliu, inerţie hipotonă). Factroul comun tuturor acestor entităţi este reprezentat de lipsa unei coordonări între forţele de contracţie şi de rezistenţă, care să asigure predominanţa contracţiei faţă de rezistenţă.

Înregistrările presoare interstiţiale şi intraamniotice arată valori scăzute, incompatibile cu o activitate uterină eficientă, iar măsurarea inerţiei hipotone pe intervale de 10 min. evidenţiază o activitate sub 100 U.M.V. Traducerea clinică a patologiei de contractilitate întîlnită în cadrul disfuncţiei cervicale funcţionale poate merge de la tahisistolie la diskinezie prin incoordonare şi inerţie hipotonă. Corectarea terapeutică impune mare prudenţă, mai ales în formele de tip hiperkinetic, unde se vor căuta prin toate mijloacele menţinerea tonusului bazal sub 20 mm Hg şi evitarea creşterii acestuia peste 70 mm Hg în timpul contracţiei uterine.

2. Disfuncţia cervico-istmică este corelată de asemenea cu factori multipli (genetici, gestaţionali, de travaliu).

Patologia de travaliu însoţit de disfuncţie cervico-istmică este corelată cu perturbări în geneza şi difuziunea excitaţiei, care dau naştere la modificări ale contracției uterine ce pot îmbrăca forme de hiperkinezie, incoordonare, hipokinezie. Frecvent întîlnim o inversare a triplului gradient descendent, care devine în aceste cazuri ascendent. Această tulburare de gradient modifică relațiile corp-col, cu repercusiuni asupra procesului de dilatație. Traducerea presoare constă în creșterea presiunii intraamniotice, care se exteriorizează deseori prin dureri persistente puternice, care pot apărea și în cursul perioadei de relaxare dintre contracții. Intervenția componentei psihoafective și a lanțului efector simpato-adrenergic face deseori dificilă diferențierea diverșilor factori etiologici cu repercusiuni asupra individualizării terapiei (4, 6,4, 66).

Cercetările biochimice la nivelul structurilor tisulare uterine corporale, segmentare și cervicale, pe cazuri cu disfuncție cervico-segmentară, cervicală funcțională sau corporală, au arătat modificări ale funcționalității α- și β-receptorilor, cu creșterea concentrației de prostaglandine, chinine și noradrenalină. Conturarea profilului biochimic al diverselor tipuri de distocie funcțională, corelată cu modificări ale recepției și integrării dureroase, permite aplicarea diferențiată a metodelor de analgezie și de stimulare cu ocitocice necesară corectării cu minimum de risc matern și fetal (Fig. 70).

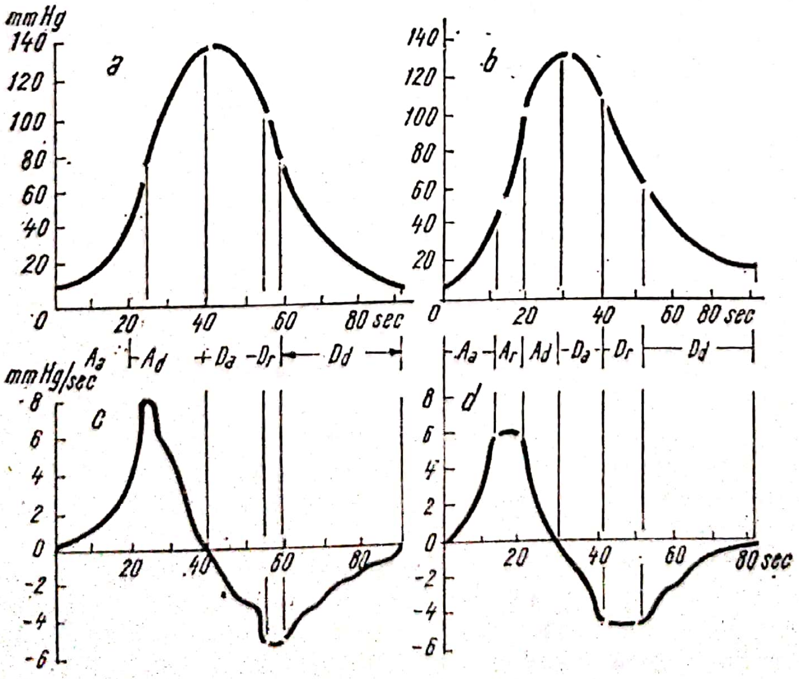
Modificările din cadrul disfuncției cervico-istmice generează frecvent distocia inelară *(ring dystocia)*, ca urmare a încorporării excesive a componentelor conjunctivo-elastice și musculare la nivelul zonei de geneză a contracției prin modificările *pattern*-ului contracției. Situarea topografică a acestei noi structuralizări, adaptată la condițiile patologice, corespunde aproximativ gîtului fetal. Această acumulare de structuri de rezistență la joncțiunea cap-trunchi va perturba desfășurarea mecanismului nașterii, fiind uneori imposibil de stăpînit terapeutic și impunînd rezolvarea chirurgicală a nașterii (80, 83).

3. Disfuncția corporală reprezintă o entitate patologică frecvent întîlnită, care stă la baza prelungirii travaliului sau a opririi lui secundare. Forma îmbrăcată diferă, iar în cadrul de față vom discuta în special modificările de tip hipoton, hipokinetic și incoordonarea. Modificările hiperreactive globale (pe toată durata travaliului) stau la baza nașterii

Fig. 70 — Modificările presiunii amniotice determinate de analgezia paracervicală efectuată în dirijarea tulburărilor de dilatație:

a — curba presoare înainte de analgezice; *b* — curba presoare după analgezice; *c* și *d* — valorile negative arată scăderile de presiune pe unitatea de timp

(reprodusă după H. Jenssen).



precipitate. Hiperreactivitatea tranzitorie poate fi asociată ocazional cu demarajul perioadei de dilataţie sau mai ales cu momentul angajării, atunci cînd condiţiile mecanice sînt la limita dintre eutocic şi distocic. Factorii incriminaţi în determinismul disfuncţiei corporale pot fi genetici, endocrini (un rol important îl ocupă sterolii placentari şi CSR), placentari (inserţie la nivelul coarnelor uterine creînd un bloc progesteronic excesiv la nivelul *pace-makeri*-lor).

Rolul factorilor psihoemotivi este corelat cu descărcările mari de catecolamine şi alţi mediatori care stau la baza funcţionării anormale a receptorilor miometriali.

Suprasolicitarea fibrei uterine, prin excesul de volum fetal şi efortul contractil generat de naşterea cazurilor limită, stă deseori la baza hipokineziei hipotone corporale, exteriorizată prin prelungirea fazei de acceleraţie sau a celei de deceleraţie. Modificările hidro-ionice, evidenţiate prin valorile Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, indică gradul perturbărilor biochimice de membrană şi al mecanismelor energo-metabolice celulare (28, 86, 88). Rolul jucat de Ca^{2+} şi Mg^{2+} în biochimia contracţiei apare dovedit cert, iar modificările din cadrul patologiei disfuncţionale sînt corelate cu cele ale HPO^{2-}, HCO_3^- şi H^+. Se observă o creştere a concentraţiei Na^+, K^+ şi Ca^{+2} la nivelul fluidelor interstiţiale, cu scăderea Na^+ şi Mg^{2+} intracelular. În travaliul prelungit rezervele energetice, fenomenele de membrană şi jocul ionic dintre componentele extra- şi intracelulare sînt perturbate. Modificările balanţei metabolice, hidroelectrolitice, energetice se vor repercuta asupra fiziologiei miometriale şi a relaţiilor biochimice deciduă-placentă. Consecinţele acestor modificări vor consta în perturbarea schimburilor placentare, scăderea rezervei funcţionale placentare şi afectarea homeostaziei fetale. Cercetări de histochimie au demonstrat creşterea concentraţiei ATP şi CP în structurile corporale şi, de asemenea, creşterea acestora la nivel segmento-cervical. Toate aceste transformări atestă complexitatea fenomenului care intervine în declanşarea şi evoluţia travaliului şi rolul jucat de cele trei verigi în pregătirea organului gestant pentru parturiţie.

Oprirea secundară a travaliului

Oprirea secundară a travaliului în cursul fazei de latenţă, activă sau pelviană se caracterizează prin lipsa de evoluţie a dilataţiei sau de progresiune a prezentaţiei. Această oprire poate avea loc fie în faza activă, fie în faza de deceleraţie. Se consideră că este vorba de o oprire în faza activă atunci cînd timp de 2 ore nu se observă nici un fenomen de progresiune a dilataţiei, iar oprirea în faza de deceleraţie este caracterizată prin prelungirea peste 1 1/2 oră a timpului de evoluţie de la dilataţia de 8 cm la dilataţia completă. Lipsa de progresiune a prezentaţiei timp de 2 ore sau prelungirea expulziei peste o oră sînt încadrate de Friedman tot în cadrul opririi secundare a travaliului. Riscul matern şi fetal în travaliul prelungit mai mult de 24 de ore este foarte crescut, datorită acidozei, tulburării schimburilor placentare, deshidratării, perturbărilor energo-metabolice şi riscului infecţios, care creşte în progresie geometrică cu durata intervalului de la ruperea membranelor.

Friedman sistematizează grafic tulburările dinamice din travaliu astfel:

1) prelungirea fazei de latenţă corespunde cu distocia de demaraj a autorilor francezi;

2) prelungirea fazei de dilataţie corespunde cu distocia primară (Greenhill);

3) prelungirea fazei pelviene corespunde distociei secundare (Greenhill) sau opririi dilataţiei (a autorilor francezi).

Jeffcoate şi colab. împart distocia dinamică în:

— activitate uterină hipotonă (contracţii slabe, ineficiente);

— distocie cervicală (obstrucţie mecanică foarte rară a orificiului extern);

— stare de hipertonie uterină, care cuprinde trei variante:

a) cu propagare slabă a contracţiilor;

b) cu contracţii necoordonate sau diskinetice şi fără gradient descendent sau propagare;

c) cu contracţii inelare la nivelul segmentului inferior, care formează un inel obstructiv *(ring distocya)*.

Aceasta este o clasificare rezonabilă, dar dificil de aplicat în clinică, deoarece distincţia dintre categorii nu este întotdeauna clară.

Fiziopatologia perioadelor III–IV ale naşterii

Modificările vasculare fluido-coagulante tisulare biochimice şi hemodinamice întîlnite în perioada placentară şi în *post partum*-ul imediat explică incidenţa crescută şi varietatea mare a complicaţiilor legate de aceste perioade (5, 35).

Exteriorizarea clinică a complicaţiilor poate merge de la sîngerare pînă la şoc grav cu deces matern. Aproximativ 25% din decesele materne prin hemoragie se datoresc complicaţiilor apărute în perioadele III şi IV. Incidenţa complicaţiilor hemoragice este diferit evaluată în literatură, datorită deosebirii între standardele de referinţă, modul de terminare a naşterii, terapeutica *intra partum*, acurateţea evaluării sîngerării etc. În general se consideră că pierderea unei cantităţi de sînge mai mare de 500 ml în perioadele III-IV intră în cadrul hemoragiilor obstetricale. Frecvenţa sîngerărilor în perioadele III-IV este apreciată în jur de 5%, cu limite de oscilaţie între 2,5—10% În operaţia cezariană şi în intervenţiile obstetricale laborioase însoţite de delabrări tisulare pierderea de sînge depăşeşte frecvent cantitatea de 500 ml. În cercarea de sistematizare etiologică a sîngerărilor în funcţie de frecvenţă arată o preponderenţă pentru patologia de retracţie şi contracţie uterină, patologia de decolare placentară şi soluţiile de continuitate de bazală endocervicală, leziuni cervico-vagino-vulvare, leziuni perineale. Deşi asistăm la mecanisme fiziopatologice intricate, în cadrul cărora evaluarea factorilor determinanţi uterini, cervicali, placentari este frecvent dificilă, departajarea etiologică poate fi făcută printr-un examen complet şi minuţios.

Odată cu extinderea dirijării cu ocitocice a perioadei placentare, incidenţa hemoragiilor din delivrenţă şi lăuzia imediată a scăzut simţitor. Dirijarea se realizează cu derivaţi de secară cornută de tip metilergobazină, maleat de metilergometrină, administrate intravenos în momentul expulziei umerilor. Aceşti produşi determină o contracţie tonică, rapidă, globală, cu o durată de 4—6 ore. Prin intermediul modificării excitabilităţii şi contractibilităţii uterine, ce afectează în special componenta tonică, se realizează scăderea duratei perioadei placentare de la 15—30 de minute la 5—10 minute şi diminuarea sîngerării de la 300—500 ml la 150—200 ml. Date fiind modificările aspectului contractilităţii uterine cu predominanţa componentei tonice şi lipsa de respectare a gradientelor contractile, produşii de secară cornută nu vor fi folosiţi în dirijarea perioadelor I şi II.

Sîngerările din perioada placentară sînt legate de patologia de contracţie şi retracţie ce tulbură mecanismele fiziologice de decolare, precum şi de patologia de relaţie de placentă — deciduă (placentă aderentă, *acretta*, *incretta*, *percretta*). La acestea se adaugă asocierea patologiei de inserţie (*placenta praevia*), care, datorită inserţiei segmentare, face ca mecanismele hemostatice să fie mai puţin eficiente, ţinînd seama de particularităţile structurale ale zonei istmico-cervicale. Patologia de dezvoltare placentară, asociată sau nu cu patologia de inserţie, stă deseori la baza sîngerărilor prin retenţia de fragmente cotiledonare, a căror prezenţă intrauterină tulbură procesele fiziologice de hemostază (4, 32).

Patologia din cursul perioadei a IV-a este corelată mai ales cu tulburările de retracţie uterină, localizată sau generalizată, încadrate în categoria atoniilor uterine, primitive sau secundare. Acestea apar pe fondul unor tulburări structurale musculo-conjunctivo-elastice şi metabolice deseori preexistente parturiţiei. Alteori se suprapun pe fondul unor perturbări ale proceselor fiziologice de retracţie şi contracţie determinate de travaliile laborioase sau de dirijările medicamentoase inadecvate (sedative, antispastice şi ocitocice).

O altă cauză de sîngerare în cursul perioadei a IV-a la care se adaugă modificări grave sistemice, este reprezentată de inversiunea uterină, care realizează tabloul unui şoc grav hemoragic traumatic şi toxic putînd fi comparat cu tabloul întîlnit în cadrul torsiunii viscerale.

Patologia echilibrului fluido-coagulant local apare din ce în ce mai mult elucidată, odată cu demonstrarea jocului coagulare — fibrinoliză întîlnit în mod normal în cursul parturiţiei şi ale cărui dezechilibre însoţesc diversele agresiuni hipoxice, infecţioase, metabolice, imunologice sau complexe (decolarea prematură de placentă cu fenomene apoplectice) (86, 87).

Modificările determinate de agresiunea infecţioasă, apărută mai ales pe fondul rupturii premature de membrane, stau la baza diverselor transformări fiziopatologice exteriorizate clinic prin tulburări de retracţie, contracţie, homeostază uterină sau sistemică defectuoasă, cu sau fără afectarea severă a mecanismelor hemostatice sistemice. Nu discutăm în capitolul de faţă complicaţiile din cele două perioade legate de soluţii de continuitate ale filierei pelvi-genitale.

Fiziopatologia modificărilor adaptative

Fiziopatologia adaptărilor materne

Modificările multiple caracterizate prin creşterea solicitării tuturor sistemelor şi scăderea rezervelor de adaptare funcţională determinate de sarcină şi parturiţie fac ca răspunsul organismului matern, în cazul unor agresiuni preexistente, accidentale sau legate de sarcină şi naştere, să prezinte o serie de particularităţi. Indiferent de natura agresiunii, de intensitatea ei şi de forma clinică de exteriorizare, manifestările cele mai evidente se întîlnesc la nivelul aparatelor cardiovascular şi respirator.

Modificările volemice şi metabolice din anemiile gravidice, tulburările hemodinamice posthemoragice (sîngerări în sarcină şi parturiţie), tulburările din sindromul supinator şi din paralizia simpatică postrahianestezică sau asociată diverselor tipuri de analgezie de conducere vor afecta în primul rînd întoarcerea venoasă, presiunea venoasă centrală, frecvenţa cardiacă, debitul-bătaie, tensiunea arterială şi, ulterior, microcirculația diverselor viscere (44, 87, 96).

Patologia valvulară miocardică și patologia pulmonară se vor repercuta asupra caracteristicelor cardio-hemodinamice menționate, precum și asupra fiziologiei pulmonare, determinînd scăderea capacității vitale și diminuarea schimburilor respiratorii. Modificările vasculare și tisulare pulmonare secundare determină scăderea elasticității și complianței (prin angorjare vasculară), edem interstițial și alveolar. Hiperventilația din travaliu, alături de solicitările hemodinamice și metabolice, accentuează tulburările de schimb respirator, iar acestea se repercutează asupra sistemului funcțional feto-placentar, afectînd schimburile prin intermediul modificărilor de pH, cu producerea alcalozei, care contribuie la devierea spre stînga a curbei de disociere a HbO_2.

Consecințele renale determinate de modificările cardio-pulmonare constau în tulburarea tuturor funcțiilor, ajungînd uneori pînă la insuficiența renală acută. Cunoscută fiind reactivitatea adaptativă crescută a hemodinamicii intrarenale, perturbările din circulația sistemică vor afecta foarte precoce rinichiul (a se vedea „Excreția renală").

Tulburările metabolice determinate de patologia de perfuzie, afecțiuni endocrine (diabet), agresiuni exogene (septice, imunologice, toxice), îmbracă cel mai frecvent aspectul acidozelor, cu repercusiunile cunoscute, atît asupra organismului matern, cît și asupra fătului și placentei.

În concluzie, agresiuni multiple, preexistente, corelate cu actul parturiției sau accidentale, determină perturbări grave ale economiei organismului, care pot ajunge pînă la șoc, insuficiențe viscerale și chiar deces (vezi capitolele respective).

În cadrul acestor modificări, alterările cardiovasculare și respiratorii dețin un rol fundamental, indiferent de natura tabloului patologic. Insuficiența cardio-respiratorie reprezintă cel mai adesea calea finală comună a diverselor patologii, indiferent de etiologie și particularitățile clinico-patogenice, tabloul de insuficiență cardio-respiratorie fiind prezent atît în șocul hemoragic, cît și în cel septic, traumatic, imuno-alergic, șocul prin ruptura uterină, prin apoplexie utero-placentară (vezi capitolul respectiv).

Fiziopatologia adaptărilor fetale

Așa cum s-a menționat înainte, stresul travaliului necesită complexe adaptări fetale, în special cardiovasculare, metabolice și endocrine. Aceste suprasolicitări, bine tolerate în condiții fiziologice, pot determina însă grave perturbări fetale, în condițiile unei patologii preexistente parturiției, sau atunci cînd travaliul are o desfășurare anormală.

Fiziopatologia decelerației tardive

Cercetări efectuate pe primatele subumane au demonstrat că *trigger*-ul decelerației tardive este hipoxia acută fetală, asociată sau nu cu acidoza. Acidoza sanguină nu declanșează decelerarea tardivă decît în condițiile unor modificări foarte severe, la limita de supraviețuire (33, 45, 50, 57).

Datele experimentale au fost confirmate prin determinarea oxigenului la nivelul țesutului muscular fetal și au permis stabilirea unor valori medii ale presiunii de oxigen în jurul a 18 mm Hg, considerată ca prag al declanșării fenomenelor de decelerare tardivă.

Mendez și colab. (57, 58), din școala lui Caldeyro Barcia, au demonstrat că determinismul fenomenelor de tip (dip) II participă două componente: vagală și miocardică, reliefînd astfel reacțiile de răspuns fetal la agresiunea hipoxică. Încă din 1952, Caldeyro Barcia și colab., pornind de la cercetarea modificărilor presorii intramiometriale și a influenţei contracţiilor uterine din travaliu asupra circulaţiei placentare, formulează conceptul stresului tranzitoriu fetal din timpul naşterii, care, în cazul asocierii unei patologii preexistente sau actuale, generează modificări severe ale funcţiilor placentare, cu repercusiuni de gravitate diferită asupra fătului.

Experimentele pe maimuţă au demonstrat că asocierea hipoxiei cu hipotensiunea fetală produce bradicardie de gravitate variabilă, care contribuie la geneza modificărilor metabolice de tip acidozic. Evoluţia fiziopatologică a fenomenelor şi repercusiunile fetale sînt corelate cu intensitatea hipoxiei şi recuperarea postcontractilă. În situaţia unei reveniri la nivelul liniei bazale normale în intervalul dintre contracţii, semnificaţia deceleraţiei tardive va fi interpretată prin elementul de persistenţă de-a lungul travaliului, corectarea prin modificarea poziţiei parturientei, antecedentele obstetricale, grafica desfăşurării travaliului (19, 33, 46).

Apariţia unei tahicardii fetale în perioada intercontractilă evidenţiază o agresiune hipoxică, a cărei corectare solicită intervenţia mecanismelor compensatorii fetale, care pot fi eficiente dacă intervalul dintre contracţii şi relaxări este normal; eficienţa este demonstrată prin revenirea ritmului cardiac la nivel bazal după terminarea episodului tahicardic. Lipsa de corectare a tahicardiei între contracţii denotă incapacitatea compensării hipoxiei, care este agravată cu fiecare nouă contracţie, inducînd în ultimă instanţă instalarea unei bradiaritmii stabile, care traduce o agresiune hipoxică acută severă şi impune intervenţia de urgenţă, pentru rezolvarea naşterii.

Studiul biochimiei sanguine fetale prin metoda Saling (78) a evidenţiat existenţa unei corelaţii între fenomenele de deceleraţie tardivă şi acidoza fetală, confirmînd o serie de observaţii clinice care arătau adeseori corectarea deceleraţiei prin administrarea de oxigen parturientei.

Investigaţiile experimentale practicate pe oi şi cîini au arătat un comportament diferit al răspunsului cardiovascular fetal la agresiunea hipoxică, în funcţie de vîrsta gestaţională.

Monitorizarea electronică a cordului fetal uman în timpul travaliului a confirmat datele experimentale, arătînd că răspunsul cardio-vascular al prematurului la agresiunea hipoxică din travaliu este mult mai puţin evident. Aceasta explică de ce înregistrările grafice efectuate în travaliile declanşate prematur demonstrează inconstant prezenţa deceleraţiei tardive, neputîndu-se stabili o corelaţie între agresiunea hipoxică şi răspunsul cardiovascular fetal. În sarcinile prelungite, fenomenele de deceleraţie tardivă şi totalitatea manifestărilor compensatorii cardiace fetale din cursul perioadei de relaxare intercontractilă sînt mult mai frecvent întîlnite decît în sarcina la termen.

Aceste date arată că răspunsul cardiovascular fetal diferă în funcţie de gradul de maturitate fetală, reprezentat de fapt de maturarea sistemelor reacţionale neuro-endocrine, cardiovasculare şi metabolice. Gradul de maturare a acestor sisteme determină particularităţile răspunsului la diverse agresiuni, între care fundamentale în cursul travaliului sînt hipoxia şi acidoza.

Frecvenţa şi semnificaţia deceleraţiei tardive diferă în funcţie de contextul în care apar (82, 84). Astfel, apariţia deceleraţiei tardive în cadrul sarcinii cu risc crescut (primipare în vîrstă, diabet, sîngerări de ultim trimestru, sarcini suprapurtate) are semnificaţie patologică mult mai mare decît în cazul unor sarcini cu evoluţie normală, în care factorul etiologic cel mai frecvent este reprezentat prin patologia de cordon.

Corelarea datelor de monitorizare a cordului fetal cu scoprul Apgar la naştere şi cu biochimia sanguină dă un indice de concordanţă care merge de la 50%, la gravidele cu risc crescut, și pînă la 25% pe lotul neselectat. Indicele de concordanță crește atunci cînd decelerarea tardivă este însoțită de bradicardie, care denotă modificări hipoxice și metabolice evidențiabile atît prin comportamentul clinic al nou-născutului, cît și prin rezultatele micrometodei Astrup (61, 62).

În concluzie, decelerarea tardivă reprezintă semnalul unei agresiuni hipoxice fetale, tranzitorii sau persistente, însoțită în proporție de 25—50% de scăderi ale scorului Apgar. Este mult mai frecvent întîlnită în sarcina cu risc crescut și are o semnificație diferită la prematuri, fătul la termen și la cel postmatur. În sarcina depășită, asocierea decelerației tardivă-tahicardie sau decelerație tardivă-ritm bazal fix este însoțită de o creștere marcată a indicelui de morbiditate și de mortalitate neonatală.

Corectarea travaliului prin administrarea de ocitocice impune o monitorizare judicioasă, deoarece hipertonia și hipercontractilitatea, care însoțesc adeseori această terapie, pot determina hipoxie fetală și pot agrava hipoxia la parturientele cu risc obstetrical crescut. Incidența mare a decelerației tardive în travaliile hiperkinetice, precum și în cele prelungite, chiar în afara oricărei patologii preexistente, impune pentru rezolvarea ei în timp optim o cunoaștere amănunțită a aspectelor de fiziologie și fiziopatologie.

Cercetarea comparativă pe loturi reprezentative arată că, în timp ce la cazurile fără modificări de tip (dip) II indicele de morbiditate neonatală este sub 1%, la cele care prezintă decelerație tardivă poate ajunge pînă la 50%.

Fiziopatologia adaptărilor metabolice

Metabolismul glucidic

În cursul travaliului normal fătul la termen într-o sarcină cu evoluție fiziologică are posibilitatea să facă față solicitărilor. Perturbarea funcției respiratorii placentare, ca urmare a patologiei intrinseci, sau secundară celei vasculo-deciduale, precum și modificările patologice ale circulației funiculare, vor crea o hipoxie la nivelul compartimentului fetal, ale cărei repercusiuni vor consta în utilizarea ineficientă a glucozei ca sursă de energie și intensificare consecutivă a glicolizei. Această modificare metabolică, prezentă atît în hipoxiile acute, cît și în cele cronice, determină un consum glucidic crescut, cu scăderea pronunțată a rezervelor glicogenice, evidențiată prin hipoglicemie fetală (63, 74).

Hipoglicemia *intra partum* se va repercuta asupra comportamentului cardiovascular și asupra stării de excitabilitate a sistemului nervos central, evidențiate în momentul nașterii prin: tremur, letargie, cianoză, convulsii, cardiomegalie, hipocalcemie etc., punînd probleme dificile de diagnostic diferențial cu stările septice, patologia metabolică, anomaliile congenitale ale sistemului nervos central, hemoragiile cerebrale etc. Hipoglicemia apare mult mai frecvent la feții hipotrofici, unde poate ajunge la valori sub 30 mg/ml, considerate limită pentru fătul la termen. Această hipoglicemie poate ține de funcționalitatea inadecvată a transferului activ transplacentar al glucozei, care nu poate face față necesităților cardiace și cerebrale. În cadrul grupului eterogen, definit generic cu termenul de hipotrofie fetală, investigația metabolismului glucidic *intra partum* a evidențiat două mari aspecte:

— hipoglicemii prin patologie de transfer placentar a cărei conturare a fost prezentată mai sus;

— hipoglicemii prin imaturitatea mecanismelor insulinice, caracterizate prin glicemie scăzută, cu rezerve glicogenice hepatice normale.

Tulburările metabolismului glucidic și în special hipoglicemiile sînt întîlnite frecvent în cursul travaliului, mai ales în perioada postnatală imediată. Afectarea valorilor sanguine pare a fi corelată direct cu glicemia maternă din cursul travaliului (93, 97).

Studiul insulinemiei fetale a demonstrat o creştere a concentraţiei insulinei atît la mamele cu diabet franc, cît şi la cele cu diabet evidenţiat în timpul gestaţiei. Aceste date de biochimie au fost confirmate de studiile morfopatologice, care au arătat hipertrofia şi hiperplazia structurilor insulare. Macrosomia fetală, întîlnită frecvent în sarcina asociată cu diabet, pare a fi explicată prin efectul anabolic şi lipogenic al insulinei, element atestat biochimic şi morfopatologic. Studiul catecolaminelor fetale arată o scădere a concentraţiei norepinefrinei la feţii proveniţi din mame diabetice, completînd astfel tabloul fiziopatologic al hipoglicemiei postnatale.

În concluzie, geneza hipoglicemiei fetale la feţii proveniţi din mame diabetice ţine de hiperproducţia insulinică, cu secreţie inadecvată de catecolamine, care face ca mobilizarea glucidelor din rezervele tisulare, în special hepatice, să fie insuficientă. Acest mecanism ar reprezenta de fapt o adaptare a fătului la aportul crescut glucidic, prin punerea în repaus a mecanismelor hiperglicemiante.

Metabolismul protidic

Perturbările metabolismului proteic pot fi corelate cu patologia gestaţională, cum ar fi: toxemia gravidică, hipertensiunile preexistente sarcinii, insuficienţa placentară, care afectează transferul activ transplacentar, influenţînd astfel procesele anabolice şi energetice fetale.

Deficienţa enzimatică a ficatului fetal, întîlnită la prematuri, afectează metabolismul unei serii de aminoacizi, fenomen care se va repercuta asupra adaptării metabolismului la condiţiile de travaliu şi mai ales la cele neonatale (14).

Lipsa cistationazei ar împiedica conversiunea metioninei în cisteină şi cistină, explicînd dependenţa fătului de aportul matern al acestor aminoacizi. Imaturitatea enzimelor hepatice care metabolizează fenilalanina şi tirozina va crea probleme de adaptare la fătul prematur (4).

O serie de aspecte metabolice prin patologie genetică, cum ar fi fenilcetonuria, acidemia metilmalonică, homocistinuria, sindromul Lesch-Nyham etc. vor avea repercusiuni diverse asupra perturbărilor metabolice, mai ales în perioada neonatală.

Metabolismul lipidic

Modificările metabolismului lipidic, apărute ca urmare a scurtării ciclului gestaţional, a patologiei diabetice materne, a insuficienţei placentare etc., vor avea repercusiuni diferite asupra rezervei adaptării energetice în cursul travaliului şi asupra gradului de toleranţă la hipoxie. Posibilităţile de corectare a dezechilibrelor lipidice în cursul perioadei neonatale impun, pentru individualizarea măsurilor terapeutice, o cunoaştere şi diferenţiere a cadrului etiologic. Dat fiind rolul jucat de lipide în adaptarea energetică postneonatală imediată, precum şi în funcţionalitatea mecanismelor termoreglării, se impune o supraveghere intensivă energo-metabolică precoce, diferenţiată la prematuri şi la hipotrofici (1, 3).

La fătul hipotrofic suplimentarea energetică prin administrarea glucidică se va începe imediat postnatal, în timp ce la prematuri această suplimentare va fi efectuată în funcţie de comportamentul din cursul primelor ore.

Echilibrul acido-bazic

Alterarea echilibrului acido-bazic fetal este corelată cu toate cauzele care perturbează aportul de O_2 şi eliminarea de CO_2. Scăderea oxigenării fetale determină acidoză metabolică şi respiratorie. Acidoza metabolică rezultă prin creşterea glicolizei, cu producerea în exces de acid lactic, iar acidoza respiratorie ţine de perturbarea mecanismelor de difuziune placentară a CO_2, cu acumularea în exces a acestuia în sîngele fetal (2, 3).

Mecanismele compensatorii fetale la agresiunea hipoxică sînt reprezentate prin devierea la dreapta a curbei de disociaţie a oxihemoglobinei — în felul acesta asigurîndu-se o disociere mai marcată şi mai rapidă a oxigenului — la care se adaugă modificări vegetative şi hemodinamice denumite „fenomenul de centralizare circulatorie". Eficienţa acestor mecanisme este corelată cu gradul hipoxiei şi maturitatea fetală. În hipoxiile uşoare şi tranzitorii aceste mecanisme pot realiza compensarea tulburărilor generate de carenţa de oxigen, în timp ce în hipoxiile moderate şi persistente compensarea nu mai este posibilă, determinînd modificări de pH.

Apariţia modificărilor de pH reflectă perturbări severe ale tuturor metabolismelor, cu repercusiuni asupra fiziologiei tisulare şi biochimiei sanguine şi tisulare. Acestea vor afecta în grade diferite structurile viscerale fetale, modificările ţesutului cerebral ocupînd un loc primordial, atît ca frecvenţă, cît şi ca importanţă. Influenţa hipoxiei şi a modificărilor metabolice asupra funcţionalităţii cordului fetal se va traduce prin perturbări ale ritmului, frecvenţei şi fenomenelor bioelectrice cardiace, care pot fi depistate cel mai corect în cazul monitorizării *intra partum* prin metode ultrasonice, fonocardiografice, cardiotocografice. Monitorizarea biochimică şi electrofiziologică fetală în travaliu permite depistarea precoce a modificărilor induse de agresiunea hipoxică, dînd astfel posibilitatea înlăturării gravelor sale consecinţe cerebrale şi cardiace (18, 22).

Formele de exteriorizare a perturbărilor echilibrului acido-bazic *intra partum* îmbracă cel mai adesea aspectul acidozei mixte, respiratorii şi metabolice. Caracterul de acidoză mixtă din cursul travaliului pare a fi explicat prin redistribuţia ionilor bicarbonici, în hiperkapnie formîndu-se noi ioni bicarbonici, prin combinarea apei cu bazele de provenienţă predominant hemoglobinică. Ionii bicarbonici nou formaţi difuzează extravascular, determinînd scăderea capacităţii de tamponare a sîngelui, tradusă pe nomogramă prin creşterea valorilor negative ale bazelor exces.

În perioada imediat neonatală, dacă plămînul funcţionează normal şi aportul de oxigen este corespunzător, corecţia se realizează în primul rînd prin eliminarea CO_2 şi în al doilea rînd prin metabolizarea completă a produşilor acizi. Rolul rinichiului în echilibrarea acido-bazică în această perioadă este foarte scăzut. Deficitul de ventilaţie în cursul perioadei imediat neonatale face să persiste acidoza tisulară, ducînd la instalarea manifestărilor ce caracterizează sindromul de detresă respiratorie. Cunoaşterea modificărilor metabolice fetale *intra partum* şi a aspectelor biochimice sanguine dă posibilitatea conturării măsurilor de terapie şi reechilibrare metabolică, atît în cursul naşterii, cît şi postneonatal.

Fiziopatologia adaptărilor endocrine

Participarea neuro-endocrină fetală la declanşarea travaliului şi la influenţarea desfăşurării lui tinde să capete tot mai mult suport. Adaptarea fătului la condiţiile de travaliu presupune o funcţionalitate adecvată simpato-adrenergică, hipofizară şi endocrină periferică.

Hyman şi Jones (14), în studii experimentale pe oi, au arătat epuizarea răspunsului simpato-adrenergic la clampări succesive ale cordonului sau secundară blocanţilor farmacologici. Rezultatele acestor experienţe au arătat că suprastimularea sau blocarea simpatică perturbează mecanismele de adaptare fetală, putînd determina chiar moartea fătului. Stresul în travaliu, reprezentat prin contracţia uterină cu consecinţele hemodinamice şi respiratorii prezentate, stimulează în grade diferite activitatea simpato-adrenergică, care poate ajunge, în cazul hipoxiei, la valori de funcţionare maximă; de asemenea, cercetarea valorilor corticoizilor în sîngele fetal a arătat o creştere mai marcată în cadrul travaliului însoţit de hipoxie şi suferinţă fetală, iar hemoragia corticusuprarenaliană—leziune frecvent întîlnită în agresiunile hipoxice severe — traduce gradul de solicitare în cadrul adaptării la condiţiile hipoxice. Mecanismul de producere a sîngerării este corelat cu patologia echilibrului fluido-coagulant şi modificările hemoragipare corespunzătoare, în cadrul cărora sterolii corticosuprarenalieni joacă un rol important (21, 33, 50, 61).

Modificările funcţiei tiroidiene pot îmbrăca o serie de aspecte patologice, caracterizate prin elemente de hiperfuncţionalitate pînă la tireotoxicoză, în cadrul căreia adaptarea cardiovasculară şi rezervele funcţionale de compensare a hipoxiei apar mult diminuate. De aceea interpretarea aspectelor de monitorizare cardiovasculară şi biochimică ridică mari dificultăţi de încadrare etiopatogenică şi de stabilire a conduitei terapeutice. Tahicardia din insuficienţa cardiacă cu hepato-splenomegalie, convulsii, febră, iritabilitate, diaree, creşterea IgA şi IgM, poate pune probleme dificile de diagnostic diferenţial cu stările septice pre- şi intranatale, precum şi cu sindroamele de şoc perinatal.

Hipotireoza pune de asemenea probleme dificile de monitorizare şi interpretare a datelor de travaliu. Orientarea măsurilor de terapie intensivă neonatală va lua în consideraţie investigaţia epidemiologică şi clinică maternă, explorarea clinică şi biochimică fetală, corelate cu biochimia endocrină şi metabolică maternă. Dat fiind răspunsul oarecum stereotip frecvent al nou-născutului în perioada neonatală imediată, manifestările de tip şoc perinatal înglobează generic, fără alte precizări etiopatogenice, între alte cauze, şi hipotiroidia.

Cunoaşterea şi conturarea aspectelor de fiziopatologie endocrină intra- şi neonatală dă posibilitatea orientării corecte a terapiei hormonale şi metabolice, în cadrul complexelor de măsuri incluse în reanimarea nou-născuţilor.

Fiziopatologia adaptărilor placentare

Factorii care condiţionează adaptabilitatea funcţiilor placentare la condiţiile solicitării din cursul naşterii sînt reprezentaţi de hemodinamica utero-placentară şi de morfologia placentară.

Perturbările morfo-funcţionale ale circulaţiei deciduale sau fetale se vor repercuta asupra funcţiilor fundamentale ale placentei, şi în primul rînd asupra transferului transplacentar. Pentru simplificarea prezentării vom aborda fiziopatologia placentară în cursul parturiţiei prin prisma modificărilor primitive sau secundare ale ţesutului placentar şi a celor de raport placentă-structuri uterine (4, 11, 13).

Modificările ţesutului placentar vor determina dezvoltarea în grade diferite a procesului de insuficienţă sau disfuncţie placentară, care reprezintă a doua cauză importantă — după prematuritate — a determinismului decesului perinatal şi a morbidităţii postneonatale.

Scăderea capacităţii funcţionale placentare determină diminuarea saturaţiei cu oxigen a sîngelui din vena ombilicală, care poate ajunge la valori de 60% din concentraţia arterială maternă. Această diferenţă ţine de consumul de oxigen al ţesutului placentar şi de prezenţa şunturilor placentare materne şi fetale. Răspunsul fetal la această scădere a tensiunii oxigenului constă în:

— policitemie;

— creşterea afinităţii pentru oxigen a hemoglobinei fetale cu 20% faţă de cea maternă.

În condiţii normale scăderea concentraţiei de oxigen în circulaţia fetală, asociată cu repartiţia neuniformă a perfuziei pe cele două suprafeţe, maternă şi fetală, nu creează hipercapnie. Scăderea oxigenării fetale la nivelul venei ombilicale sub 40% determină intrarea în funcţiune a mecanismelor compensatorii placentare, în cadrul cărora un rol important îl deţine creşterea captării şi transferului transplacentar al oxigenului şi diminuarea indicelui de şuntare.

Rezerva funcţională placentară normală face faţă deplin solicitărilor din cursul naşterii. Această rezervă funcţională este mult diminuată în insuficienţa placentară, fiind corelată cu aria vilozitară activă şi cu fluxul sanguin utero-placentar şi feto-placentar, care prezintă modificări patologice de diverse grade. Lipsa unei suprafeţe vasculo-sinciţiale adecvate şi a unui flux sanguin corespunzător, pe cele două părţi ale acestei membrane, scade posibilitatea compensării modificărilor hipoxice induse de travaliu (15, 16, 26, 33).

Placenta, prin augmentarea funcţiei de captare a oxigenului, poate realiza o creştere a difuziunii oxigenului pînă la 50% faţă de valorile normale.

Coexistenţa leziunilor degenerative placentare ce afectează schimburile cu modificări hemodinamice uteroplacentare, care reduc volumul sanguin intervilos cu mai mult de 25% din valorile normale, va determina în cursul travaliului apariţia suferinţei fetale. Survenirea suferinţei fetale pe fondul unor leziuni placentare coexistente patologiei hemodinamice uteroplacentare are ca rezultat creşterea foarte marcată a morbidităţii şi mortalităţii perinatale. În sarcina la termen fluxul sanguin placentar este de 400—600 ml sînge/min. Scăderea acestui flux sub 300 ml determină suferinţa fetală severă, iar diminuarea pînă la 150 ml/min. duce cel mai adesea la decesul fetal (43, 58, 63, 67).

Stresul travaliului va determina apariţia semnelor evidente, clinice şi biochimice de suferinţă fetală, în toate cazurile de patologie placentară, chiar dacă acestea au fost compensate pînă în momentul apariţiei contracţiilor uterine. Obiectivizarea scăderii rezervelor funcţionale placentare se realizează prin modificările funcţionale ale cordului fetal, apariţia lichidului meconial şi acidoza mixtă fetală. În multe insuficienţe placentare şi mai ales în sarcina depăşită, cînd rezervele funcţionale feto-placentare sînt epuizate, decesul fetal poate surveni înainte de declanşarea naşterii, cu toată intervenţia mecanismelor compensatorii fetale (creşterea hemoglobinei, creşterea indicelui de disociere etc.).

Decolarea prematură a placentei normal inserate

Decolarea prematură a placentei normal inserate, prin scăderea ariei de schimb placentar şi modificările de hemodinamică uteroplacentară, va determina modificări hipoxice de grade diferite, proporţionale cu suprafaţa decolată. Apariţia acestei entităţi, mai ales pe fondul unor modificări degenerative deciduale (vasculare, epiteliostromale), întîlnite în cursul disgravidiei de ultim trimestru la primiparele în vîrstă sau multiparele de peste 35 de ani, arată importanţa proceselor vasculo-deciduale în funcţionalitatea normală a unităţii feto-placentare (4, 5,14).

Supraadăugarea, la diminuarea suprafeţei de schimb determinată de decolare, a modificărilor reactive miometriale şi fluido-coagulante, accentuează hipoxia fetală, determinînd suferinţa fetală gravă şi chiar deces intrauterin. Astfel apare evident că modificările fetale din decolarea prematură a placentei normal inserate sînt corelate cu excluderea suprafeţei decolate din circuitul funcţional, creşterea tonusului şi hiperkinezia uterină. Survenirea decolării de placentă în cursul travaliului pe fondul unei contractilităţi miometriale normale poate determina o oprire temporară a contractilităţii, după care aceasta este reluată, sub formă hiperkinetică şi pe fond de hipertonie. În cazul alterărilor vasculo-tisulare miometriale uşoare şi moderate, prin infiltratele hemoragice secundare tulburărilor microcirculatorii şi fluido-coagulante, cu păstrarea unui tonus bazal sub 30 mmHg, modificările contractile sînt moderate. Creşterea tonusului bazal peste 30 mmHg, pe fondul unor leziuni care modifică total comportamentul biologic al fibrelor miometriale, determină apariţia unor relaţii de tip invers între tonusul uterin bazal şi potenţialul de membrană de repaus, traduse prin apariţia unor contracţii neregulate, multifocale, incoordonate. Cu cît tonusul miometrial bazal este mai crescut, cu atît va fi mai scăzut potenţialul de repaus al membranei. Scăderea potenţialului de repaus duce la creşterea reactivităţii uterine, care ajunge pînă la tetanizare miometrială, cu lipsa reactivităţii la ocitocină. Traducerea clinică a acestor modificări constă în lipsa de percepere a contracţiilor uterine, determinată de hipertonia la care se asociază reacţiile de apărare a peretelui abdominal.

Gradul de influenţare terapeutică prin administrarea de ocitocină, după ruperea artificială a membranelor, asociată cu medicaţie sedativă şi antispastică, diferă în funcţie de severitatea proceselor vasculo-tisulare, traduse prin gradul de necoordonare şi de creştere a tonusului bazal. Cunoaşterea corelaţiei fiziopatologice dintre decolarea de placentă, modificările vasculare şi fluido-coagulante miometriale şi influenţa exercitată de acestea asupra reactivităţii contractile uterine, dă posibilitatea adoptării unei conduite terapeutice individualizate în funcţie de particularităţile clinico-evolutive ale fiecărui caz (38, 39, 54).

Placenta praevia

Placenta praevia va determina apariţia unei serii de complicaţii materne şi fetale, datorită particularităţilor structurale şi funcţionale ale segmentului inferior şi relaţiilor patologice vasculo-deciduo-placentare.

Influenţa exercitată de travaliu asupra placentei jos inserate este corelată cu tipul anatomoclinic de *placenta praevia*, gradul decolării placentare şi hemoragia însoţitoare. Progresiv cu evoluţia travaliului sînt afectate relaţiile anatomice placentă-aria de inserţie segmentară, prin decolarea pe suprafeţe diferite a placentei însoţită de sîngerare şi toate consecinţele materne şi fetale corelate cu aceasta.

În concluzie, influenţa exercitată de travaliu asupra placentei îmbracă aspecte diferite, mergînd de la diminuarea fluxului sanguin, pînă la suprimarea totală a acestuia, cu consecinţe variate, în funcţie de gradul leziunilor.

Suferinţa fetală intra partum

Suferinţa fetală în cursul parturiţiei (cunoscută şi sub numele de detresă fetală) reprezintă un sindrom clinic complex, cu determinantă polietiologică, rezultat al scăderii aportului de oxigen sub nivelul posibilităţilor de compensare feto-placentară, cu afectarea consecutivă a biochimiei tisulare.

Hipoxia reprezintă cauza cea mai frecventă a morbidităţii şi mortalităţii perinatale şi în cadrul patologiei hipoxice afectarea cerebrală ocupă un loc de frunte. Statisticile mondiale arată că hipoxia cerebrală reprezintă în 70—80% din cazuri cauza determinantă a mortalităţii şi a tulburărilor funcţionale sau lezionale nervoase perinatale. Succesele obţinute în ultimii ani, reflectate prin indicii de mortalitate perinatală, sînt mai puţin evidente în domeniul morbidităţii. De aceea, cercetările moderne caută ca, pe baza cunoştinţelor fiziopatologice, corelate cu arsenalul tehnic care permite monitorizarea electronică, ultrasonică şi biochimică, să se obţină o scădere semnificativă a consecinţelor neurologice şi somatice ale agresiunii hipoxice, mai ales *intra partum* (23, 33, 52).

Suferinţa fetală presupune asocierea hipoxiei cu perturbări metabolice, exteriorizate prin modificări cardiace amniotice şi de motilitate, precum şi prin diverse grade de acidoză.

Perturbările metabolice determinate de hipoxie pot fi reversibile sau ireversibile, tranzitorii sau permanente, în funcţie de durata şi intensitatea agresiunii hipoxice. Starea fătului în momentul intervenţiei agresiunii hipoxice (vîrstă gestaţională, maturitate, echilibru biologic) joacă un rol important în adaptarea sa, prin intervenţia mecanismelor compensatorii. Astfel, existenţa unei patologii vasculo-deciduale, metabolice sau imunologice premergătoare agresiunii, va face ca adaptarea fătului să fie mult mai dificilă şi să se poată realiza doar cu preţul unor modificări dimensionale de reversibilitate diferită (30, 42, 84).

Incidenţa suferinţei fetale *intra partum* este evaluată la 15—25%, în funcţie de particularităţile eşantionului (mărime, metodologie de studiu), funcţionalitatea reţelei de asistenţă perinatală, frecvenţa gravidelor cu risc etc. Pe eşantioanele neselectate în cadrul cărora frecvenţa a fost cercetată prin monitorizare electronică şi biochimică, incidenţa suferinţei fetale *intra partum* a fost evaluată în jur de 20%.

Suferinţa fetală *intra partum* poate fi de tip acut sau cronic. Suferinţa acută este determinată prin patologia placentară (în special decolarea prematură a placentei normal inserate, *placenta praevia*), patologia de cordon (cordon scurt, circulare strînse, nod adevărat, prolabare de cordon), alterări hemodinamice materne severe şi bruşte (efect Poseiro, hipotensiuni grave acute), excesul de contractilitate etc. Suferinţa cronică *intra partum* reprezintă aproximativ 80% din totalul cazurilor de suferinţă fetală din cadrul naşterilor; ea creşte progresiv ca incidenţă consecutiv intensificării frecvenţei şi duratei contracţiilor uterine, evidenţiind cel mai adesea scăderea rezervelor adaptative respiratorii şi metabolice feto-placentare. Suferinţa cronică din cursul travaliului îmbracă frecvent o evoluţie lent progresivă, punînd probleme de agravare şi de intervenţie imediată, mai ales în cursul perioadei de expulsie. Deseori suferinţa fetală cronică *intra partum* apare pe fondul unor modificări hipoxice şi metabolice preexistente parturiţiei, care stau la baza hipotrofiei fetale sau malnutriţiei intrauterine (69, 73, 79).

Contracţiile uterine din cursul travaliului determină creşterea presiunii intramiometriale şi amniotice, cu consecinţele menţionate asupra hemodinamicii placentare şi asupra schimburilor feto-placentare. Aceste consecinţe diferă în funcţie de starea membranelor, durata travaliului, inserţia placentară, rezervele funcţionale feto-placentare etc.

În cadrul travaliului cu membrane rupte, dată fiind schimbarea modului de distribuţie a forţelor rezultate din contracţia uterină şi a raporturilor dintre forma şi plasticitatea uterină şi anexele fetale, patologia hipoxică apare mai frecvent. Această patologie este generată de tulburările de hemodinamică placentară și de compresiune pe cordon, care vor genera mai frecvent acidoza fetală respiratorie sau metabolică. Compensarea modificărilor hipoxice apărute *intra partum*, atît în cazurile cu membrane intacte, cît și în cazurile cu membrane rupte, se realizează prin creșterea glicolizei și intervenția mecanismelor de adaptare fetale și placentare. Înțelegerea acestor aspecte presupune prezentarea cîtorva noțiuni de adaptare fetală la condițiile de travaliu (10, 33, 40).

Nivelul glicemiei materne în travaliu crește cu 30—40 mg/100 ml, ca urmare a reacțiilor simpato-adrenergice. Această creștere favorizează aportul unor cantități mai mari de glucoză în compartimentul fetal, compensînd în parte deficitul de oxigen generat de contracția uterină. Creșterea cantității de glucoză și acid lactic, alături de scăderea aportului de oxigen, reprezintă, în cursul travaliului, modificări fiziologice. Scăderea aportului fetal de oxigen în cursul contracției, mult mai marcată la primipare și în cazurile cu travaliu prelungit, este compensată prin rezervele de oxigen fetale și placentare. Aceste rezerve, fiind destul de scăzute, sînt compensate parțial prin creșterea aportului de glucoză și acid lactic.

Rezerva mică de oxigen fetal este una dintre cauzele favorizante ale hipoxiei cerebrale din cursul travaliului, o altă cauză fiind reprezentată de rezervele scăzute de glicogen ale țesutului nervos. Așa cum s-a menționat în subcapitolul „Fiziologia adaptării fetale", o serie de organe, cum ar fi cordul și ficatul, dețin depozite de glicogen mult mai mari decît structurile similare de la adult, rezerve care pot fi folosite în cursul modificărilor hipoxice, permițînd menținerea funcționalității acestor organe. Accentuarea sub persistența hipoxiei, cu agravarea acidozei metabolice fetale, va determina inhibiția mecanismelor de glicoliză anaerobă care asigură raportul energo-metabolic și funcțional. Consecințele inhibiției glicolizei se evidențiază la nivel cardiac fetal prin tulburări de frecvență și ritm, precum și prin modificări ale ECG (84, 97, 98).

Cauzele majore ale hipoxiei *intra partum* pot fi grupate astfel:

1. patologia homeostaziei respiratorii materne;

2. patologia transportului placentar al oxigenului, cuprinzînd atît tulburări utero-placentare, cît și feto-placentare;

3. patologia transportului oxigenului în sîngele fetal.

Consecințele metabolice, funcționale și structurale exercitate de hipoxie sînt corelate cu intensitatea și durata acesteia, precum și cu stadiul de maturație morfo-funcțională fetală.

Din punctul de vedere al intensității agresiunii hipoxia poate fi împărțită în patru grupe:

a) hipoxia funcțională, în care homeostazia oxigenului este menținută prin intervenția reacțiilor reflexe și hormonale care determină creșterea debitului cardiac, redistribuția sanguină, creșterea glicolizei anaerobe;

b) hipoxia metabolică ce corespunde unor scăderi medii ale P_{O_2} la nivel tisular și se traduce biochimic prin acidoză metabolică reversibilă, pînă la valori ale pH de peste 7,15;

c) hipoxia structurală sau distructivă, caracterizată prin apariția modificărilor organice ireversibile;

d) anoxia sau absența oxigenului, care determină modificări cerebrale cu caracter lezional diferit în funcție de maturitatea funcțională și particularitățile metabolice ale diverselor zone. Gravitatea leziunilor cerebrale este corelată cu durata și intensitatea hipoxiei. Hipoxia de lungă durată poate determina modificări metabolice severe, cu leziuni organice la nivelul sistemului nervos central; modificările distructive nervoase cele mai rapide apar în cursul anoxiei.

Gradul de afectare a fătului prin agresiunea hipoxică este corelat de asemenea cu stadiul de dezvoltare a sistemului nervos central, care îi conferă particularităţi specifice metabolice, funcţionale şi morfologice. În general, cu cît sistemul nervos central este mai puţin matur, cu atît poate tolera mai bine hipoxia. Răspunsul la hipoxia de o anumită intensitate şi durată apare astfel diferit în cursul dezvoltării ontogenetice, toleranţa scăzînd progresiv prin creşterea maturaţiei cerebrale. Dezvoltarea marcată, concomitentă cu maturaţia proceselor energo-metabolice, schimbarea caracterului metabolismului, evidenţiată prin modificarea raportului dintre metabolismul aerob şi anaerob şi a relaţiei dintre metabolismul energetic şi biosintetic, precum şi dezvoltarea funcţiilor biochimice de membrană (polarizare, depolarizare), aduc o scădere a rezistenţei la agresiunea hipoxică (29, 30, 33).

În cursul actului naşterii rezistenţa sistemului nervos central la hipoxie este concordantă cu particularităţile proceselor metabolice specifice. Rezistenţa crescută a structurilor reticulate de la nivelul trunchiului cerebral la scăderea aportului de oxigen, alături de rezervele mari cardiace de glicogen, explică discordanţa întîlnită între consecinţele hipoxice cardiovasculare şi cele cerebrale, în multe cazuri de hipoxie severă modificările cardiovasculare minime fiind însoţite de leziuni cerebrale foarte importante. Cercetările experimentale şi observaţiile din clinica umană arată că nou-născutul este de cinci ori mai rezistent la agresiunea hipoxică decît adultul, datorită imaturităţii structurilor sale supramezencefalice. Astfel, nou-născutul poate supravieţui unei perioade hipoxice de 10—15 min., fără consecinţe nocive neuropsihice sau somatomotorii, în timp ce adultul nu poate depăşi un interval de 3—5 min.

În cursul hipoxiei ţesutul nervos imatur are un metabolism mult mai scăzut decît cel matur. Metabolismul energetic cerebral a fost gradat, în funcţie de intensitate, în următoarele tipuri:

— metabolismul funcţional, care constă în consumul metabolic normal, necesar activităţii fiziologice a structurilor nervoase;

— metabolismul de repaus, care reprezintă consumul metabolic pentru răspunsul funcţional normal sau impus medicamentos;

— metabolismul bazal, definit de consumul metabolic necesar menţinerii proprietăţilor ultrastructurale biochimice şi biofizice ale structurilor nervoase.

Necesarul energetic pentru menţinerea în limite de reversibilitate a modificărilor metabolice şi ultramicroscopice reprezintă numai o parte din totalul metabolismului energetic al adultului, aşa cum a reieşit din cercetarea comparativă a consumului de oxigen şi glucoză pe gramul de ţesut cerebral de la adult şi făt (38, 61, 66).

Răspunsul specific al ţesutului nervos imatur la agresiunea hipoxică este corelat cu nivelul scăzut al proceselor energetice şi ponderea crescută a glicolizei anaerobe. Diferenţele de circuit metabolic între adult şi făt stau la baza rezistenţei diferite la hipoxie, care ţine, în ultimă instanţă, de consumul energetic crescut, impus de procesele biochimice, biofizice şi ultrastructurale care au loc la adult. În perioada perinatală structurile tronculare şi rinencefalice mai diferenţiate au un consum mai mare de oxigen, fiind mai sensibile la hipoxie. Cu alte cuvinte, structurile mai vechi filogenetic, dezvoltîndu-se şi maturizîndu-se mai rapid, sînt mai sensibile la scăderea aportului de oxigen.

Simptomatologia manifestărilor hipoxice este foarte variată, iar manifestările clinice şi paraclinice ale suferinţei nervoase intranatale la om sînt neclare şi insuficient precizate. Singurele semne bine conturate din punct de vedere clinic sînt modificările cordului fetal şi cele ale lichidului amniotic secundare alterării motilităţii intestinale. Corelaţia dintre modificările cardiace şi hipoxia cerebrală este departe de a putea fi codificată. Efectul direct asupra proprietăţilor fundamentale ale miocardului şi ale sistemului de conducere, corelat cu interferenţa mecanismelor de adaptare reflexă, explică diferenţa dintre manifestările cardiace, fonocardiografice, ultrasonice şi ECG şi gradul afectării generale. Aceleaşi fenomene stau la baza modificărilor proprietăţilor fibrei musculare netede intestinale, exteriorizate prin accentuarea peristaltismului, cu eliminare de meconiu. Interferenţa dintre mecanismele hipoxice şi reacţiile compensatorii creează deseori dificultăţi în interpretarea semnificaţiei modificărilor lichidului amniotic şi cordului fetal în cadrul sindromului de hipoxie şi suferinţă fetală (22, 25, 45, 49).

Aceste date explică lipsa unor corelaţii perfecte între gradul alterărilor cardiace şi ale lichidului amniotic, pe de o parte, şi modificările hipoxice cerebrale, pe de alta, exemplificate prin prezenţa alterărilor marcate ale proprietăţilor fundamentale miocardice, fără asocierea leziunilor nervoase, precum şi de prezenţa leziunilor hipoxice cerebrale severe, soldate deseori cu deces fetal, fără modificări cardiace sau lichidiene. Dificultăţile corelării gradului alterării hipoxice cerebrale cu fenomenele de exteriorizare clinică şi paraclinică ale suferinţei fetale ţin de lipsa de cunoaştere a dezvoltării funcţionale a sistemului nervos central în perioada perinatală, precum şi de lipsa unor simptome patognomonice nervoase (19, 29, 46).

Dezvoltarea sistemului nervos central la om avînd o serie de particularităţi genetice şi continuînd postnatal, o serie de influenţe *ante* şi *intra partum* se vor exterioriza doar atunci cînd aria lezată atinge maturitatea integrării funcţionale reflexe. Aceasta explică de ce în perioada perinatală efectele hipoxiei asupra funcţiilor somatice şi reflexe ale centrilor nervoşi superiori sînt foarte dificil de evaluat. Aceste efecte, evaluate foarte aproximativ prin scorul Apgar, şi cercetarea manifestărilor neurologice neonatale încep să se contureze abia după trei-patru luni de dezvoltare extrauterină. Particularităţile activităţii reflexe neonatale, caracterizate prin rolul dominant al formaţiei reticulate subdiencefalice, fac greu evaluabile efectele hipoxiei *ante* şi *intra partum.*

Corelaţii între hipoxie şi modificările echilibrului acido-bazic în cadrul suferinţei fetale. În 1958, Jonees a arătat existenţa unei corelaţii strînse între starea fătului la naştere şi bilanţul acido-bazic, evaluat prin prelevări de sînge din cordonul ombilical (36). Beard (16), în 1967, a demonstrat că în momentul scăderii pH sub 7,20, scorul Apgar ajunge în peste 50% din cazuri la valori sub 6, iar cercetări efectuate de Saling au arătat că scăderea pH sub 7,15 la făt este corelată cu depresiunea marcată fetală în peste 80% din cazuri şi la valori sub 7,15 fătul se află în iminenţă de asfixie. Interpretarea corectă a semnificaţiilor valorilor pH fetal presupune excluderea acidozei materne. Particularităţile schimburilor feto-placentare şi ale reacţiilor metabolice fetale din cursul perioadei expulzive fac ca relaţia între pH şi scorul Apgar, în această etapă a travaliului, să prezinte o serie de elemente de neconcordanţă. Aceste neconcordanţe par a fi corelate cu hemodinamica utero-placentară şi cu schimburile transplacentare specifice acestei etape. Dacă în perioada de dilataţie valorile pH cuprinse între 7,20—7,25, la determinări repetate, ridică problema unei suferinţe fetale, mai ales dacă scad progresiv cu travaliul, iar valorile sub 7,20, necorectate terapeutic, pe două determinări la interval de 10—30 min. impun măsuri diagnostice şi terapeutice urgente, în expulsie valorile între 7,15—7,20 sînt întîlnite frecvent.

Diferenţa dintre semnificaţia modificărilor biochimice în decursul celor două perioade ţine de acidoza maternă, modificările hipoxice tranzitorii specifice perioadei de expulsie, episoadele hipoxice prin compresiune sau alungiri de cordon, modificările hemodinamice la nivelul scalpului, apărute în această etapă ca urmare a compresiei exercitate de structurile vasculare pelvi-perineale. Hemodinamica la nivelul tegumentelor scalpului suferă o serie de modificări, caracterizate prin stază şi hipoxie, exteriorizate la prelevare prin modificări de tip acidotic.

Corelaţii între modificările echilibrului acido-bazic şi răspunsul cardiac fetal. Extinderea introducerii monitorizării electronice indirecte sau directe a cordului fetal în travaliu a permis evidenţierea unor modificări precoce de tip deceleraţie, asociate contracţiei uterine, atestînd existenţa unei acidoze medii, cu diverse grade de compensare (18, 23, 33, 43, 60).

Aşa cum s-a menţionat înainte, corelaţia dintre modificările pH şi gradul alterărilor funcţionale ale cordului fetal prezintă o serie de discordanţe. Aceste discordanţe ţin de particularităţile de adaptare a muşchiului cardiac la hipoxie, în cadrul cărora rezervele de glicogen şi fenomenele de conversiune metabolică anaerobă joacă un rol important, în timp ce structurile cerebrale, prin lipsa rezervelor de glicogen, prin limita de adaptare la hipoxie, precum şi prin particularităţile metabolice, prezintă o rezistenţă mult mai scăzută. În timp ce modificările ritmului cardiac bazal reflectă destul de relativ homeostazia acido-bazică, deceleraţia precoce şi variabilă, mai ales cea tardivă, este strîns asociată cu modificările pH de tip acidotic (61, 72, 84).

Deceleraţia, şi în special cea tardivă, reflectă răspunsul cardiac la o serie de agresiuni corelate cu travaliul, cum ar fi hipercontractilitatea, compresiunea cordonului, reliefarea unei hipoxii compensate preexistente travaliului. Deceleraţia precoce, sau dip I episodică, traduce deseori compresiunea cerebrală, în timp ce prezenţa sa constantă impune completarea monitorizării electronice cu investigaţii biochimice. Deceleraţia variabilă reflectă modificări diverse, corelate în grade diferite cu hipoxia generată prin compresiunea de cordon, patologia hemodinamică utero-placentară sau reflexă. Deceleraţia variabilă persistentă, evaluată etiologic în funcţie de asocierea ei cu bradicardie sau tahicardie şi corelaţia cu contracţia uterină, impune monitorizarea biochimică şi investigarea perturbărilor cordului fetal (75, 92).

Deceleraţia tardivă este cel mai adesea asociată hipoxiei şi este întîlnită mai des în patologia hemodinamică utero-placentară şi feto-placentară. Discrepanţele observate între lipsa unor modificări fetale şi scăderea valorilor pH pot ţine de intervenţia unor factori ca izoimunizarea, în cadrul căreia, chiar în cazul unei acidoze marcate, modificările cordului fetal vor fi minore sau absente. Procesele septice intraamniotice pot determina modificări ale cordului fetal care îmbracă aspectul suferinţei cardiace, fără ca investigaţia biochimică să poată demonstra suportul hipoxiei. Alte cauze de neconcordanţă sînt reprezentate de influenţa exercitată asupra cordului fetal de drogurile folosite în dirijarea travaliului, precum şi de rapiditatea cu care se schimbă de la un moment la altul echilibrul homeostatic acido-bazic, mai ales după corectarea factorului etiologic (poziţie, hipercontractilitate etc.).

Investigaţiile ECG fetale sînt folosite în diagnosticul detresei fetale, al afecţiunilor cardiace congenitale, în precizarea stării de viabilitate etc. Toleranţa mare a cordului fetal la hipoxie face ca modificările ECG să fie absente, chiar în cazurile cu modificări metabolice severe. Modificările observate pe traseele ECG, în caz de hipoxie acută, constau în alungirea duratei complexului QRS de la 35 la 45 msec., reducerea voltajului de la 90 la 40 microvolţi, creşterea undei P, alungirea intervalului PR, ascuţirea undei Q. Modificările undei P nu apar evidente decît după 34 de săptămîni de gestaţie (95, 96).

În concluzie, datele monitorizării cardiace, corelate cu investigaţia echilibrului acido-bazic, trebuie interpretate prin prisma condiţiilor etiologice, a aspectului pe graficul de înregistrare şi a persistenţei în decursul perioadelor de desfăşurare a naşterii. Valoarea modificărilor cardiace diferă în cursul perioadelor de dilataţie faţă de cea din expulsie şi de aceea cunoaşterea suportului fiziopatologic dă posibilitatea adoptării unor măsuri terapeutice corecte.

Semnificaţia modificărilor lichidului amniotic de tip meconial. Datele clinice şi investigaţiile biochimice au arătat că eliminarea intraamniotică de meconiu, în cazul unei prezentaţii craniene, reprezintă un semn precoce de suferinţă fetală. Apariţia meconiului înainte de săptămîna a 34-a este puţin frecventă, de aceea nu prezintă valoare decît către mijlocul trimestrului al treilea de gestaţie.

Decesul intrauterin al produsului de concepţie este adeseori precedat sau asociat cu eliminarea de meconiu, iar lipsa meconiului într-o serie de decese *ante* sau *intra partum* a fost explicată prin instalarea bruscă a hipoxiei, care nu a permis intervenţia mecanismelor compensatorii neuro-endocrine care determină stimularea peristaltismului intestinal (97, 98).

Cercetările statistice au arătat că prezenţa meconiului la debutul travaliului se însoţeşte de o cifră de mortalitate perinatală de peste 6%, în timp ce în absenţa acesteia mortalitatea scade sub 1%. Cercetarea scorului Apgar pe loturi comparative a evidenţiat o creştere de trei-patru ori a cazurilor cu valori ale acestui scor sub 7, la travaliile cu modificări meconiale ale lichidului în momentul debutului. Apariţia transformărilor meconiale ale lichidului în cursul unui travaliu cu făt în prezentaţie craniană impune evaluarea condiţiilor mecanice şi dinamice, monitorizare electronică şi biochimică. Incidenţa transformărilor meconiale ale lichidului este de 5—10% pe loturi neselectate, de 2—3% la gravidele normale şi depăşeşte 35—40% la gravidele cu risc crescut. Frecvenţa eliminării de meconiu în travaliile prelungite creşte de trei-cinci ori faţă de travaliul normal. Hipercontractilitatea miometrială indusă prin perfuzie ocitocică determină deseori apariţia eliminării de meconiu; de asemenea folosirea excesivă a drogurilor tranchilizante şi analgezice, prin perturbarea reacţiilor de răspuns fetal, duce uneori la eliminarea de meconiu.

Semnificaţia modificării mişcărilor active intra partum. Mişcările active fetale sînt percepute de mamă aproximativ la jumătatea trimestrului al doilea, persistenţa lor, cu caracteristici asemănătoare de-a lungul evoluţiei sarcinii şi travaliului, reprezentînd o modalitate de semnalizare a stării de viabilitate fetală. Modificarea caracteristicilor mişcărilor active fetale, cu apariţia mişcărilor violente în cursul parturiţiei, reprezintă un semn clinic de detresă fetală. Înregistrarea mişcărilor active fetale, efectuate de diverşi autori, a arătat că fiecare făt prezintă caracteristici de ritm şi frecvenţă, fără a se putea stabili o relaţie între numărul mişcărilor pe zi şi starea fătului. În suferinţa fetală cronică determinată de diverse afecţiuni, încetarea mişcărilor active fetale precedă modificările cordului fetal în cazul decesului *ante* sau *intra partum*. Înregistrarea transabdominală a mişcărilor active fetale pare a fi o metodă promiţătoare, capabilă de a decela mai precoce şi mai constant suferinţa fetală, comparativ cu modificările cordului şi biochimiei fetale (83).

Semnificaţia modificărilor respiratorii fetale intra partum. Mişcări respiratorii fetale cu un caracter neregulat pot fi identificate în jurul săptămînilor a 12-a—a 14-a. Din săptămîna a 20-a, acestea se regularizează, căpătînd o frecvenţă de 30—70/min. şi fiind supuse la o serie de variaţii nictemerale şi biochimice. În cadrul modificărilor biochimice, un rol important îl joacă concentraţia glucozei sanguine şi a H^+. Perfecţionarea metodelor de înregistrare va permite monitorizarea *intra partum* a mişcărilor respiratorii în cadrul patologiei preexistente sau apărută în cursul parturiţiei, dînd posibilitatea îmbogăţirii arsenalului diagnostic al suferinţei fetale (80, 83).

În concluzie, modificările mişcărilor active respiratorii ale fătului *intra partum* reprezintă o modalitate de semnalizare precoce a consecinţelor hipoxiei asupra structurilor nervoase filogenetic mai vechi, care intervin în reglarea respectivelor funcţii. Aceste modificări precedă răspunsul biochimic şi cardiac datorită particularităţilor structurale şi metabolice ale respectivelor structuri reticulare.

Testarea capacităţii funcţionale feto-placentare. Capacitatea funcţională a unităţii feto-placentare joacă un rol important în adaptarea fătului la condiţiile de travaliu. De aceea s-a încercat găsirea unor teste care să permită depistarea precoce a suferinţei fetale, prin cercetarea funcţionalităţii acestui complex. Între testele propuse menţionăm: testul cu atropină, testul cu orciprenalină şi adrenalină, testul cu ocitocină, testul de hipoxie maternă, testul de efort matern etc. (84, 99).

Testul cu atropină constă în injectarea intravenos la mamă a 0,5 mg atropină, urmată iniţial de bradicardie şi apoi de tahicardie fetală.

Testul cu orciprenalină determină tahicardie fetală.

Testul cu ocitocină se bazează pe inducerea unei contractilităţi asemănătoare celei din travaliu cu ajutorul ocitocicului, cu cercetarea răspunsului cardiac fetal prin monitorizare electronică. Testul este larg utilizat în practică, deşi prezintă o serie de erori fals-pozitive sau fals-negative; de aceea interpretarea lui trebuie făcută în contextul bilanţului obstetrical general (48).

Testul la hipoxia maternă constă în administrarea unui amestec gazos cu 12% oxigen, timp de 1—2 min., cu cercetarea răspunsului cardiac fetal. Prezenţa unei tahicardii fetale care depăşeşte 4 min. denotă o rezervă funcţională feto-placentară scăzută, evidenţiind riscul de suferinţă fetală în cadrul travaliului.

Testul de efort matern este dificil, greu de efectuat şi de interpretat.

În concluzie, cea mai bună testare a funcţionalităţii complexului feto-placentar este realizată cu ocazia actului naşterii, toate celelalte teste fiind doar orientative.

Moartea fetală intra partum

Hipoxia intranatală determină o serie de modificări funcţionale, biochimice şi structurale cerebrale, cardiovasculare, endocrino-metabolice etc., care se vor repercuta asupra adaptării fetale neonatale şi postneonatale. Modificările de la nivelul sistemului nervos central ocupă un loc dominant în patologia hipoxică intranatală, îmbrăcînd aspecte variate de la perturbări focale compensate, pînă la leziuni întinse, soldate cu suferință fetală gravă sau deces *intra partum.*

Studiile experimentale efectuate pe maimuțe au precizat o serie de aspecte fiziopatologice cerebrale, secundare hipoxiei *intra partum*. În condițiile unei hipoxii totale creată intraoperator prin clamparea cordonului și acoperirea polului cefalic fetal (pe făt la termen) cu o pînză de cauciuc izolantă, care împiedică orice schimb respirator, s-au observat modificări a căror evoluție și gravitate sînt diferite în funcție de durata hipoxiei (33, 38). Aceste modificări constau în creșterea imediată a presiunii arteriale care durează aproximativ 20 sec. și este urmată de o hipotensiune brutală, eșalonată pe parcursul următoarelor 40 sec. Această prăbușire tensională este urmată de un al doilea pseu hipertensiv, care atinge maximum după primele 3 min. de asfixie totală și este determinat de reacțiile simpato-adrenergice, cu creșterea nivelului catecolaminelor, care, împreună cu totalitatea modificărilor neuro-endocrine, tinde să reechilibreze perturbările hemodinamice. În decursul acestui puseu, P_{O_2} scade la valori de 5—8 mm Hg, explicînd incapacitatea miocardului de a răspunde la solicitările volemice și presorii. După cel de al doilea puseu hipertensiv survine o scădere progresivă a tensiunii arteriale, maxima ajungînd la 2—3 mm Hg după 10—15 minute de asfixie totală (15, 19).

Modificările determinate de asfixia anestezică sau de mînuirea chirurgicală a fătului prezintă o serie de aspecte particulare, între care cel mai evident este lipsa puseului hipotensiv din primul minut.

Consecințele metabolice ale asfixiei constau în hipoglicemie severă, creșterea acizilor organici (lactic și piruvic), scăderea pH tisular și al lichidelor extracelulare. Administrarea de glucoză și soluții bicarbonatate în lipsa oxigenului nu poate corecta modificările metabolice, datorită incapacității de difuziune și utilizare celulară adecvate a glucozei, precum și din cauza tulburărilor volemice, osmotice și biofizice secundare administrării de bicarbonat.

Hipoxia acută severă prin prolabare de cordon, noduri adevărate, decolare prematură de placentă normal inserată, ruptură uterină, stări de șoc matern etc., determină alterări metabolice, cardio-vasculare, endocrine și în special cerebrale, însoțite foarte frecvent de deces fetal. Patologia hipoxică cerebrală, prin frecvența, precocitatea și gravitatea leziunilor, ocupă locul central în determinismul morții fetale *intra partum* și neonatale.

Modificările morfopatologice diferă, în funcție de durata și intensitatea hipoxiei, de la tulburări enzimatice pînă la leziuni necrotice. Cercetările din ultimii ani au arătat că afectarea cea mai precoce în cadrul hipoxiei este prezentă la nivelul proceselor enzimatice ale celulelor cerebrale. Neuronii cei mai sensibili la hipoxie sînt cei ai lobilor temporali, celulele Purkinje din cerebel și celulele straturilor al III-lea și al IV-lea din emisferele corticale.

Leziunile microscopice constau în creșterea eozinofiliei citoplasmatice, dispariția corpilor Nissl, edemul celular, dezorganizarea elementelor infrastructurale. În stările acute leziunile îmbracă aspectul de necroză hemoragică sau nehemoragică și pot afecta arii de întindere diversă, pînă la o întreagă emisferă (15). Leziunile nucleilor bazali și ale ariilor paracentrale pot fi asociate sau nu cu leziuni ale cortexului cerebral. Modificările de distribuție hidro-electrolitică, cu edem cerebral, apar asociate cel mai adesea cu agresiuni hipoxice care durează de peste cîteva ore. Biochimic aceste modificări constau în pierderea de sodiu şi potasiu şi creşterea conţinutului de clor şi apă la nivelul structurilor celulare din ganglionii bazali şi emisferele cerebrale. La nivelul girusului postcentral, aceste modificări îmbracă aspectul de fagure de miere, în special în aria stratului molecular.

În stările hipoxice cronice leziunile cerebrale au aspect sclero-atrofic, cu atrofie lobulară sau nodulară, scleroză la nivelul substanţei albe, marmorarea ganglionilor bazali etc. (4, 5, 13).

Modificările cerebrale hipoxice întîlnite în cadrul morţii *intra partum* constau deci, în tulburări vasculo-hemodinamice, biochimice, funcţionale şi infrastructurale, urmate de exteriorizarea macroscopică prin leziuni necrotice sau scleroase.

Hipoxia acută sau cronică determinată de patologia de travaliu sau de modificările materne, fetale şi placentare preexistente travaliului, compensate în cursul sarcinii, dar evidenţiate cu ocazia solicitărilor adaptative din timpul naşterii, în funcţie de intensitate, durată, măsurile terapeutice adoptate, se poate solda cu deces fetal, făt handicapat sau chiar cu un nou-născut cu comportament clinic şi biologic normal, cînd modificările lezionale nu au depăşit stadiul de reversibilitate.

Agresiunile infecţioase, travaliul hiperkinetic, naşterea precipitată, travaliul prelungit, modificările hemodinamice materne, agresiunile medicamentoase feto-placentare — în special în cadrul folosirii prostaglandinelor sau administrării inadecvate de ocitocice — pot determina suferinţă fetală gravă şi chiar deces *intra partum*. Intervenţiile obstetricale de tip vacum-extracţie, forceps cu indicaţie inadecvată şi nerespectarea condiţiilor obstetricale şi tehnice, se pot solda deseori, mai ales pentru feţii hipotrofici prematuri sau macrosomi, cu deces fetal (18, 23).

În cadrul fiziologiei şi fiziopatologiei proceselor adaptative materno-feto-placentare în cursul travaliului normal şi patologic, intensitatea reacţiilor şi compensarea agresiunii hipoxice sînt strîns corelate cu gradul hipoxiei, durata acesteia şi starea funcţională a mecanismelor homeostatice de la nivelul celor trei compartimente.

Bibliografie selectivă

1. ALAN B., WEINGOLD TAN de JESUS P. S., O'KEIFFE JANE — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1975, *123*, 5, 466.

2. ADAMSONS K., MUELLER HENBACH E., MYERS R. E. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1971, 248, 109.

3. ADAMSONS K., BEHRMAN R., DAWES G. S., DAWKINS M. J. R., JAMES L. S., ROSS B. B. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1963, 169, 679.

4. ALESSANDRESCU DAN şi colab. — Biologia reproducerii umane, Ed. medicală, Bucureşti, 1976.

5. ALESSANDRESCU DAN şi colab. — Probleme de practică şi tehnică obstetricală, Ed. Medicală, Bucureşti, 1964.

6. ALESSANDRESCU DAN, DUMITRU I., BĂNCEANU G. — *Obstet. şi Ginec.*, 1976, 3, 193—199.

7. ALESSANDRESCU DAN, TEODORU G. C., MAIOR ELISABETA, BELGUN MARIA, STERE G., DOROBANŢU I. — *Obstet. şi Ginec.*, 1976, 1, 9—39.

8. ALESSANDRESCU DAN, DUMITRU I. — *Obstet. şi ginec.*, 1975, 2, 97—111.

9. ALESSANDRESCU DAN, DUMITRU I., DUMITRESCU ELENA, BĂNCEANU G. — *Obstet. şi ginec.*, 1974, 4, 385—399.

10. ALESSANDRESCU DAN, DUMITRU I., BĂNCEANU G. — *Obstet. şi Ginec.*, 1974, 3, 257.

11. ALESSANDRESCU DAN, DUMITRESCU ANCA, POPA V., MARINESCU PENELOPA (în colaborare cu CUNESCU VL.) — *Obstet. şi Ginec.*, 1974, 3, 279—280.

12. ALESSANDRESCU DAN, DUMITRESCU ANCA, MIHELIS MARIA — *Obstet. şi Ginec.*, 1973, 4, 407—419.

13. ALESSANDRESCU DAN, TEODORU G. C., ROTARU M., BEDIVAN MARIA, GHEORGHIU D. — *Obstet. şi Ginec.*, 1972, 6, 653—657.

14. ASSALI S. N. — Pathophysiology of gestation, vol. I, Academic Press, New York, 1972, p. 146, 288, 270—340, 356—435.

15. ANDERSON W. A. D. — Pathology, C.V. Mosby Co., St. Louis, 1971, 1 781—1 792.

16. BAILLE P., EDELSTEIN H., SCHER J., EDWARDS I. — *Med. Proc.*, 1972, 18, 89—92.

16 bis. BEGUIN F. — Actualités en obstétrique, Masson et Cie, Paris.

17. BIENIARZ J., FERNANDEZ R., CALDEYRO-BARCIA R. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1965, 92, 832.

18. BISHOP E. H. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1968, 11, 1 154.

19. BOYOL I. E., CLANDERLAIN G. V. P., FERQUSON S. L. C.—*J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1974, 81, 120.

20. BOWER E. A. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1959, 148, 3.

21. CHIRCULESCU A.R.M., DUMITRU I. — *Obstet. şi Ginec.*, 1976, 4, 373.

22. CALDEYRO-BARCIA R., MENDEZ-BAUER C., POSURO J. J., POSE S. — Foetal monitoring in labour. În vol.: „Maternal and child health practice" (sub red. Wallace H.M., Gold E.M., Lis E.F.), Charles C. Thomas Publ., Springfield, Illinois, 1973, p. 332—394.

23. CALDEYRO-BARCIA R., COSOCUBERTO C., BUSTOS R., GIUSSI G., GULIN L., ESCARCENO L., MENDEZ-BAUER C. — Correlation of intrapartum changes in fetal heart rate with fetal blood oxygen and acid-base state. În vol.: „Diagnosis and treatment of fetal disorders" (sub red. Adamsons K.), Springer-Verlag, Berlin-New York, p. 205—225.

24. CALDEYRO-BARCIA R., MENDEZ-BAUER C., POSURO J. J., ESCARCENO L. A., POSE S. Y., BELNIOY I., AINT I., GULIN L., ALTHABE O., CASSELS D. E. — The heart and circulation of the newborn and infant, Grune and Stratton, New York, 1966, p. 736.

25. CALDEYRON P. A. — Ocytociques et antispasmodiques. Étude analytique. În vol.: „Encyclopédie médico-chirurgicale", Obstétrique, Éditions techniques, Paris, 1963, p. 1—10.

26. CĂPRIOARĂ D., NEGREA R. T., DEAC M., VLAICU L. — *Obstet. şi Ginec.*, 1974, 1, 21—27.

27. CĂRĂIAN V., GRECU DOINA — *Obstet. şi Ginec.*, 1973, 2, 177.

28. CIORTOLOMAN H., CRIŞAN N., ANCĂR V., COMAN O., HUDITA D. — *Obstet. şi Ginec.*, 1976, 3, 235—245.

29. COURVILLE C. B. — Birth and brain damage, Pasadena, 1971, p. 1.

30. COCKBURN F., DANIEL S. S., DAWES Y. S., JAMES L. S., MYERS R. E., NIEMANN W., RODRIGUEZ de CURET H., ROSS B. B. — *J. Pediat.*, 1969, 281.

31. DAUFORTH D. N. — *Ann. J. Obstet. Gynec.*, 1975, 122, 437.

32. DAUFORTH D. N. — Textbook of obstetrics and gynecology, Ed. Harper and Row, New York-London, 1970.

33. DAWES G. S. — Foetal and neonatal physiology. A comparative study of the changes at birth, Year Book Medical Publ. Inc., Chicago, 1968, p. 141—159.

34. DUMITRU I. — *Obstet. şi Ginec.*, 1977, 1, 101.

35. DUMITRU I. — *Obstet. şi Ginec.*, 1976, 1, 1—9.

36. EDELSTEIN H., BAILLIE P. — *Med. Proc.*, 1972, 1 892—1 896.

37. DICZFALUSY E. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, *119*, 3, 419.

38. GAZIANO P. E., HILL D. L., FREEMAN W. D. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1975, *121*, 7, 947.

39. ESKERS T. — *Europ. J. Obstet. Gynec.*, 1972, 4, 105—108.

40. EWING G. E., FARINA J. R., OTTERSON N. W. — *Obstet. and Gynec.*, 1974, 43, 563.

41. GILLEPSIE A., BRUMMER H. C., CHARD T. — *Brit. med. J.*, 1972, *I*, 543—548.

41 bis. FRIEDMAN N. E. — *Amer. J. Obstet. Ginec.*, 1971, 109, 2, 476.

42. GILLOT M., LAMBOTTE R. — *Rev. méd. Liège*, 1974, 29, 405—415.

43. HAMMACHER K., ELUT S., HATES K. A. — Die Prophylaxe Fruhkindesalter Hirnstörungen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, p. 120.

44. HAMMACHER K., HUTER K. A., BOKELMANN JAND, WERNERS P. H. — *Gynaecologia*, 1968, 166, 349.

45. HON E. H. — *Amer. J. Obstet. Ginec.*, 1962, 83, 333.

46. HON E. H. — *Obstet. and Gynec.*, 1963, 22, 137.

47. HON E. H. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, 118, 428.

48. HON E. H., KHAZIN A. F., PAUL R. H. — *Obstet. and Gynec.*, 1969, 33, 237.

49. JAMES R., SCOTT ALAN A. BEER — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1970, *125*, 3, 418.

49 *bis*. JENSSEN H. — *Acta obstet. gynec. scand.*, 1977, suppl. 42.

50. GOLDKRAND J. W., SPEICHINGER H. P. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1975, *122*, 2, 144.

51. KARIM S., SHARMA S. — *Lancet*, 1971, *II*, 47—48.

52. KUSEI F. W., HON E. H., KHAJUN A. F., TAKAMURO H. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1969, 104, 1 190.

53. LAMBOTTE R., FOIDOIRT J.M., LECONITE J. — *Rev. méd. Liège*, 1977, *32*, 9, 306.

54. LAMBOTTE R., GILLOT M. — Comparison of the efficacy of oral PGE_2 and desamino-oxytocin in the induction of labour. În vol.: „International Conference on prostaglandins“, Florența, mai, 1975, p. 233.

55. SIMMER H. H., TULCHINSKI D., GOLD M. E., FRANKLAND M., GREIPEL MARGARET, GOLD S. ANITA — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, 119, 3, 283.

56. MENDEZ-BAUER C., ARNT I. C., GULIN L., ESCARCENA L., CALDEYRO-BARCIA R. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1967, 97, 530.

57. MENDEZ-BAUER C., PASIERO J. J., ARLLENO G., ZAMBRANO M. A., CALDEYRO-BARCIA R. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1963, 85, 1 033.

58. MILLER J. R., MYETS R.E. — *Neurology (Minneap.)*, 1970, 20, 715.

59. MILES J. N., THOMAS L. CAROLE, LEES H. M. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1975, *122*, 4, 419.

60. MYERS R. E. — În vol.: „Fetal evaluation during pregnancy an labour. Experimental and clinical aspects“ (sub red. Crosignani P. G., Pardi G.) Academic Press Inc., New York, 1971, p. 175—199.

61. MYERS R. E. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1972, 112, 246.

62. NEGRUȚ I., MUREȘAN FL., MUREȘAN S., PROIANOV GORUN — *Obstet. și Ginec.*, 1974, 1, 37—43.

63. PALMER R., BRUX J. — Innervation et physiologie du segment cérvico-isthmique de l'utérus humain en dehors de la grossesse. În vol.: „Système nerveux, activité sexuelle et reproduction“, Ed. Masson et Cie, Paris, 1976, p. 229.

64. PAUL R. H. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1972, 113, 573.

65. RENAUD R., IRRMANN M., FLYNN M., von STRIK M., BOOG G., BRETTES P., SCHUMACKER J., TOURNE C., CABULIS E., GANOLOR R. — The treatment of premature labour with Retodrine hydrochloride. În vol.: „Proceedings of the International Symposium on the treatment of fetal risks“, Brighton, 1972, p. 42—46.

66. ROSO P., DEBOUIER G., LEY P., FRÉROTTE M. — *Europ. J. Obstet. Gynec.*, 1972, 4, 109—114.

67. ROUSSEAU J. P., PRUD'HOMME M. J. — Les afférences du tractus génital femelle, rôle des stimulations vaginales et uterines dans la régulation de la motricité de l'utérus. În vol.: „Système nerveux, activité sexuelle et reproduction“, Masson et Cie, Paris, 1976, p. 209—228.

68. ROY M., FREEMAN R. K., PINE S., HESSELGESSER R. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1972, 114, 1.

69. WYNN M. R., RICHARDS S. C., HARRIS A. JENNIFER — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1975, *122*, 1, 60.

70. WYNN M. R. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, *118*, 5, 652.

71. ROY M., PITKIN M. D., REYNOLETS ANN PH. D. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, *123*, 4, 356.

72. RUSU O., BĂLTESCU VL. P., BALINT H.L. — *Obstet. și Ginec.*, 1974, 1, 1—7.

73. RUSU O., BEDIVAN MARIA, BUJAR EUGENIA, ZISU MARIANA — *Obstet. și Ginec.*, 1972, 5, 529—539.

74. RUSSE M. W. — *Biol. Reprod.*, 1970, 3, 13—22.

75. RUSSE M.W. — Reponse utérine a la stimulation nerveuse et aux catécholamines. În vol.: „Système nerveaux, activité sexuelle et reproduction“, Masson et Cie, Paris, 1976, 205—208.

76. SAMUEL J., LOYD S. J., JOSIMOVICH B., ARCHER F. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1975, *122*, 1, 85.

77. SOLING E., SCHNEIALER D. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1967, 74, 799.

78. SÎRBU P., RĂDULESCU ECATERINA, CIOLTEI ANCA, BELOIU SONIA, DRÎMBĂREANU D., ACHIM V. — *Obstet. și Ginec.*, 1973, 2, 159—169.

79. SHENKER L. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1973, 115, 1 111.

80. SYBULSKI S., MAUGHAN G. B. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1976, *125*, 2, 236.

LĂUZIA

Lăuzia este perioada de timp în cursul căreia modificările genitale și sistemice determinate de gestație revin la starea premergătoare instalării gestației. Durata acestui interval de timp este evaluată la șase-opt. săptămîni, deși revenirea deplină a tuturor constantelor biologice și fiziologice pare a necesita un interval mai lung și variabil de la o constantă la alta.

Desfășurarea fenomenelor involutive din cursul lăuziei prezintă o serie de caractere generale, precum și diverse elemente specifice fiecărei lăuze. Urmărirea dinamicii retrocedării modificărilor fiziologice determinate de sarcină arată că ea se desfășoară fazic, putîndu-se distinge două mari etape: o primă etapă, eșalonată pe o perioadă de două săptămîni, constă într-o desfășurare foarte rapidă a fenomenelor involutive pelvi-genitale și sistemice și o a doua etapă, de patru-șase săptămîni, caracterizată printr-o retrocedare lentă (4, 9). Diferența dintre cele două faze caracteristice lăuziei se observă cel mai bine la nivelul structurilor pelvi-genitale, a căror urmărire dinamică evolutivă reflectă cu mare acuratețe plasticitatea structural-adaptativă și funcțională caracteristică fenomenelor de reproducere.

Modificările pelvi-genitale

Modificările pelvi-genitale din cursul lăuziei afectează totalitatea structurilor intrapelviene (uterine, cervicale, structuri conjunctivale și ligamentare).

Modificările uterine. După expulzia placentei fundul uterului este situat aproximativ la nivelul ombilicului, iar în a 10-a—a 12-a zi devine intrapelvian. Involuția uterină cuprinde totalitatea proceselor și transformărilor care au loc la nivelul uterului după expulzia fătului și placentei. Aceste fenomene sînt generate de lipsa suportului placentar, hormonal, biochimic și metabolic și au la bază modificări hemodinamice, hormonale, cito-histochimice, metabolice. Modificările hemodinamice se caracterizează prin scăderea fluxului sanguin de la 400—500 ml/min. la valori sub 100 ml/min. Modificările hormonale constau în prăbușirea bruscă a valorii hormonilor placentari, ceea ce va influența comportamentul structurilor musculare, conjunctivo-elastice și vasculare (5). Traducerea morfologică va consta în modificări citologice de tip autodigestie și fagocitoză, modificări metabolice caracterizate printr-un hipercatabolism azotat, evidențiat prin creșterea eliminărilor azotate la valori de peste 20 g/zi, deoarece ritmul de creștere al ureei sanguine în perioada de lăuzie, la femei fără stări septice supraadăugate, ajunge la valori mai mari de 150 mg/zi (8).

Cercetarea contracţiilor uterine au arătat că acestea persistă încă 24 de ore în *post partum*, cu păstrarea ritmicităţii, după acest interval devenind aritmice, neregulate şi avînd ca rezultat scăderea progresivă a dimensiunilor uterului prin reducerea marcată a ţesutului conjunctiv şi muscular. Urmărirea evoluţiei greutăţii uterului arată că acesta ajunge după o săptămînă la 500 g, după două săptămîni la 350 g, iar după şase săptămîni, la 60—80 g. Cercetarea regenerării endometriale arată că procesul debutează la sfîrşitul primei săptămîni, la sfîrşitul celei de a doua apar fenomenele de proliferare, iar la patru săptămîni regenerarea este totală, cu excepţia ariei de inserţie placentară, care se epitelizează după şase săptămîni.

Modificările cervicale. În *post partum*-ul imediat colul uterin apare flasc, neformat, cu un contur delimitat de margini groase. Progresiv se observă o evoluţie spre forma şi consistenţa normale, păstrînd însă elementele reziduale, cicatriceale, cu modificarea configuraţiei orificiului extern, care din circular devine transversal şi cu persistenţa unei beanţe a orificiului extern, uneori permiţînd chiar introducerea indexului (6, 7).

Orificiul intern, permeabil la index la sfîrşitul săptămînii a doua, se închide în jurul săptămînilor a treia—a patra. În mod normal orificiul intern îşi păstrează persistenţa şi funcţionalitatea. Beanţa orificiului intern apare pe fondul unei patologii a colagenului cervical sau ca rezultat al unor traumatisme generate de actul parturiţiei (3, 4). Un alt aspect întîlnit la nivelul colului în cursul lăuziei constă în modificarea topografiei joncţiunii între exo- şi endocervix, cu exteriorizarea celui din urmă, care sugerează false eroziuni şi o patologie inflamatorie sau displazică.

Modificările vaginale. În primele zile *post partum* mucoasa vaginală este flască, edemaţiată şi îngroşată. Suprafaţa mucoasei este mai translucidă, netedă, cu estomparea arhitectonicii pliurilor. Modificările formei şi capacităţii vaginale, determinate de distensia din perioada expulzivă, revin rapid la normal, astfel că după 10—14 zile aspectul se apropie foarte mult de cel normal.

Modificările vulvo-perineale. Caracterizate iniţial prin beanţă şi edem, cu sau fără prezenţa sufuziunilor sanguine, modificările vulvo-perineale involuează destul de rapid, după primele două săptămîni revenindu-se la configuraţia normală. Plăgile de epiziotomie, suturile vaginale sau ale comisurilor cervicale, în cazul respectării tehnicii de sutură şi în lipsa complicaţiilor infecţioase, ischemice sau de hemostază, prezintă o evoluţie rapidă spre cicatrizare, înscriindu-se în cadrul modelului general al biologiei cicatrizării, cu diferenţele generate de particularităţile morfo-funcţionale ale structurilor genito-perineale.

Modificările ligamentare şi parametriale. Ligamentele rotunde şi cele utero-sacrate, care atinseseră 1—2 cm grosime, retrocedează şi îşi modifică poziţia, cele rotunde tinzînd să se orizontalizeze şi să se îndepărteze, cele utero-sacrate tinzînd de asemenea să se apropie de orizontală. Structurile musculo-conjunctive de la nivelul ligamentului larg şi parametrului involuează, elementele musculare retrocedează, fluxul sanguin şi curentele hemodinamice intraligamentare de întoarcere venoasă prezintă un grad mai scăzut de tulburenţă (10, 15). Componentele celulare mezenchimatoase revin la structura şi funcţionalitatea premergătoare sarcinii. Aşa cum s-a menţionat înainte, aceste elemente suferă în cursul sarcinii modificări cantitative şi calitative, transformarea cantitativă constînd în creşterea numărului lor, cu aglomerare perivasculară, iar cea calitativă, într-o metaplazie macrofagică și plasmocitară. Aceste transformări, care se accentuează cu evoluția sarcinii și ating un maximum la termen, probabil că sînt corelate cu fenomenele imunologice gestaționale, precum și cu evoluția fenomenelor de apărare împotriva agresiunii infecțioase din cursul lăuziei. Se discută de asemenea foarte mult participarea acestor structuri la realizarea proceselor de autoliză și hipercatabolism proteic.

Modificările endocrine

Modificările endocrine din cursul lăuziei sînt caracterizate prin scăderea bruscă a nivelurilor hormonilor placentari odată cu expulzia placentei și prin reluarea progresivă a funcției glandelor endocrine influențate de acești hormoni. De asemenea se normalizează modificările metabolice și structural-funcționale tisulare, determinate de excesul hormonal caracteristic sarcinii (1). În cadrul modificărilor endocrine vom aborda numai reluarea ciclicității hipotalamo-hipofizo-ovariene, cu restabilirea funcțiilor menstruale și ovulatorii.

Reluarea funcției ovariene pare a începe către sfîrșitul săptămînii a doua de lăuzie, fapt reflectat de creșterea nivelurilor sterolilor respectivi și de modificările regenerative endometriale (9, 16).

Momentul reluării funcției menstruale este foarte variabil, fiind corelat mai ales cu lactația. La femeile care alăptează, ciclicitatea menstruală se poate instala după mai multe luni din momentul nașterii, în timp ce la cele care nu alăptează, aceasta apare mult mai rapid. Corelația dintre apariția ciclicității menstruale și ovulație este incertă, frecvent ovulația putînd preceda instalarea menstruației. Intervalul de timp scurs între naștere și ovulație este de aproximativ 49 de zile, pentru femeile care nu alăptează și de 112 zile, pentru cele care alăptează.

Ciclurile ovulatorii sînt prezente la femeile care nu alăptează în proporție de aproximativ 80%, în timp ce la cele care alăptează doar în proporție de 40—50%. Extinderea folosirii în terapie a bromergocriptinei, care inhibează secreția de prolactină, a precizat o serie de aspecte de fiziologie hipotalamo-hipofizară privind corelația dintre secreția de prolactină și cea de gonadotropine. Urmărirea curbelor prolactinei și a evoluției nivelului gonadotropinelor hipofizare în cursul lăuziei dă posibilitatea înțelegerii corecte a aspectelor de fiziologie a ovulației și de reluare a ciclicității menstruale. Modificările funcționale ale celorlalte glande endocrine sînt discutate în capitolul „Fiziologia lactației".

Modificările metabolice

Modificările metabolice din cursul lăuziei sînt caracterizate prin diminuarea progresivă a anabolismului și predominanța catabolismului, reflectate prin modificările ponderale sistemice și pelvi-genitale, negativarea bilanțului azotat, scăderea depozitelor lipidice și proteice, eliminările mari de apă și electroliți prin transpirație și diureză, împreună cu totalitatea fenomenelor vegetative care le însoțesc (5). Depozitele de grăsime, care pot ajunge pînă la 3—5 kg în cursul gestației și au o topografie mai ales abdominală, fesieră și în treimea superioară a coapsei, suferă o liză fazică, cu consumarea lor în decurs de trei-cinci luni de la naștere. Modificările calitative și cantitative ale proteinelor serice, alături de transformările substanței fundamentale a țesutului conjunctiv extravascular din timpul sarcinii, revin la normal după două-trei luni. Totalitatea acestor modificări metabolice, alături de pierderile ponderale apărute ca urmare a eliminării fătului, placentei, lichidului amniotic și sîngerării fiziologice din cursul nașterii și lăuziei, asigură înlăturarea celor 10—12 kg acumulate în cursul sarcinii normale (11). Scăderea în greutate se efectuează astfel: 5 kg se pierd la sfîrșitul perioadelor a treia și a patra ale nașterii, iar 3—5 kg se pierd în prima săptămînă de lăuzie, prin scăderea volumului lichidelor interstițiale. Aceste date de conversie și bilanț metabolic, cu trecerea de la modificările anabolice la cele catabolice, precum și limitele cantitative catabolice, explică importanța supravegherii evoluției metabolice și ponderale în cursul asistenței prenatale.

Modificările sanguine

Modificările sanguine din cursul sarcinii normale constau în creșterea volemiei cu aproximativ 30%, în cadrul căreia volumul plasmatic crește cu 40—45% în timp ce cel eritrocitar nu depășește 18%; concomitent viscozitatea sîngelui scade de la 4,61 la 3,84. Numărul leucocitelor crește de la 5 000—7 000 la 9 000—11 000/mm^3, iar trombocitele cresc de la 187 000 la 320 000/mm^3. În cursul puerperalității se observă scăderea volumului sanguin, cu diminuarea marcată a hidremiei (4, 9). Aceste modificări din lăuzie, asociate cu sîngerarea normală din ultimele două perioade ale nașterii și lăuzia imediată, fac ca valorile elementelor sanguine să se apropie de cele preexistente sarcinii, cu excepția trombocitelor, care suferă o creștere marcată în cursul lăuziei, atingînd valori de 500 000—600 000/mm^3. Modificările viscozității sanguine, consecutive scăderii hidremiei, alături de creșterea trombocitelor și fibrinogenului (care păstrează încă valori uneori duble față de cele din afara gestației), explică frecvența complicațiilor tromboembolice în lăuzie. Colesterolul sanguin scade de la valorile de 270—290 mg/100 ml, la valori în jur de 180—200 mg/100 ml. Valorile electroliților revin la normal, ca urmare a hemoconcentrației, iar pH și P_{CO_2} revin la valorile normale, ca urmare a încetării hiperventilației gestaționale, cu toate consecințele sale.

Modificările cardiovasculare

Modificările cardiovasculare adaptative întîlnite în cursul gestației, caracterizate prin creșterea frecvenței și debitului cardiac, scăderea rezistenței periferice, creșterea consumului de oxigen, retrocedează rapid ca urmare a diminuărilor volemice determinate de pierderile sanguine, excesul de diureză și transpirație și a dispariției sectorului circulator placentar (13). Modificările presiunii venoase, apărute în sarcină prin acțiunea hormonală sterolică asupra peretelui vascular și prin compresiunea exercitată de uterul gravid pe marile vase, retrocedează în cursul primelor două săptămîni de lăuzie (15). Solicitările cardiovasculare la gravide prezintă două valori maxime, prima în cursul săptămînilor a 30-a—a 34-a, a doua în timpul travaliului, în perioadele de dilataţie, dar mai ales în expulzie şi delivrenţă, cînd debitul cardiac poate creşte cu 30—35%, atingînd valori de 8—9 l/min. Marile adaptări hemodinamice, alături de modificările volemice, reprezintă elementele fundamentale întîlnite în cursul actului naşterii şi lăuziei imediate, acestea la rîndul lor putînd avea ca urmare, în cursul lăuziei tardive, apariţia unei serii de complicaţii fluido-coagulante, anemice şi de funcţionalitate a pompei cardiace, mai ales pe un cord cu leziuni preexistente (4).

Modificările respiratorii

În lăuzie se observă o serie de modificări respiratorii. Modificările respiratorii din cursul lăuziei constau în diminuarea tahipneei, creşterea excursiilor diafragmatice, revenirea la normal a aerului rezidual şi a V_t.

Modificările aparatului renal

Modificările aparatului renal în timpul sarcinii sînt caracterizate prin creşterea filtratului glomerular şi a sarcinii de Na filtrat cu 1 000—5 000 mEq/zi, ca urmare a creşterii volumului plasmatic şi extravascular cu aproximativ 6—8 l şi a conţinutului de electroliţi, în special de sodiu, cu 600—900 mEq. Alături de modificările renale, dilataţia căilor urinare, hipokinezia produsă prin acţiunea progesteronului, sub acţiunea permisivă a aldosteronului şi corticosteroizilor, reflectă extensia şi varietatea modificărilor suferite de aparatul urinar în timpul gravidităţii.

În primele două-trei săptămîni de lăuzie dilataţia uretero-calicială se corectează în mare măsură, dar revenirea la dimensiuni normale a căilor excretorii se face doar în decurs de şase-opt săptămîni. Diureza în cursul primelor zile este crescută excesiv, ca urmare a eliminării excesului de apă şi săruri din compartimentul extracelular. Modificările căilor urinare şi ale diurezei, alături de hipotonia urinară şi excesul de derivaţi azotaţi, explică de ce explorarea nefro-urologică efectuată în cursul lăuziei prezintă o serie de inconsecvenţe. De aceea se impune ca în cazurile de patologie urinară investigarea să fie făcută, ori de cîte ori este posibil, după un interval de şase săptămîni. Modificările micţionale întîlnite mai ales în cursul lăuziei precoce şi semnificaţia lor vor fi discutate în capitolul de fiziopatologie a lăuziei.

FIZIOPATOLOGIA LĂUZIEI

Evoluţia lăuziei se desfăşoară în mod normal fără complicaţii, dar în cazuri patologice poate fi grevată de diverse complicaţii cu evoluţie gravă, care pun deseori în pericol viaţa mamei. În etapa actuală a posibilităţilor profilactice şi curative complicaţiile mai frecvente ale lăuziei sînt reprezentate prin: alterări ale echilibrului fluido-coagulant de tip coagulopatie de consum sau boală tromboembolică, patologia involuţiei uterine, complicaţii hemoragice infecţioase, cardiovasculare şi renale.

Alterările echilibrului fluido-coagulant

Alterările echilibrului fluido-coagulant au la bază leziuni tisulare pelvi-genitale determinate de actul parturiţiei (soluţii de continuitate), descărcări de factori tromboplastinici tisulari, creşterea factorilor plasmatici şi trombocitari, perturbări hemodinamice utero-pelviene şi infecţii. Complicaţiile infecţioase *intra partum* şi patologia de travaliu pot genera o activare a proceselor de coagulare, dînd naştere sindromului de coagulare intravasculară difuză cu fibrinoliză secundară. Coagulopatia de consum este întîlnită cu precădere în lăuzia imediată, ea fiind asociată cu decolarea prematură a placentei normal inserată, cu sau fără modificări apoplectice uterine (uter de tip Couvelaire), embolia amniotică, corioamniotita, expulzia de făt mort reţinut peste trei săptămîni în cavitatea uterină (4, 9). Modificările din cadrul coagulopatiei de consum, generate prin complexitatea proceselor biochimice care stau la baza coagulării şi fibrinolizei, afectează atît coagularea cît şi funcţionalitatea microcirculatorie şi metabolică tisulară. Ele au la bază activarea formării de tromboplastină, prin intervenţia celor două mecanisme, intrinsec şi extrinsec, care acţionează în condiţiile creşterii fibrinogenului de la 200 mg/100 ml în afară de sarcină la 450 mg/100 ml, a creşterii factorilor II, VII, VIII, IX şi a creşterii masive a numărului trombocitelor, care pot atinge valori de 400 000—600 000 elemente/mm^3. Intervenţia unor mecanisme *trigger* pe această homeostazie modificată va determina perturbarea raporturilor între sistemul de coagulare şi cel fibrinolitic cu apariţia fie a coagulopatiei de consum *intra* sau imediat *post partum*, fie a bolii tromboembolice, complicaţie întîlnită mai frecvent în cursul săptămînilor a treia şi a patra de lăuzie. Prezentarea acestor complicaţii este făcută la capitolul „Fiziopatologia hemostazei spontane".

Patologia tromboembolică reprezintă în multe regiuni ale globului una dintre primele cauze de deces matern în cursul lăuziei (5, 9). Ea ţine de infecţie, staza sanguină şi alterarea compoziţiei celulare şi biochimice sanguine. Procesul infecţios poate apărea *intra partum* sau în primele trei-patru zile *post partum*. Extensia modificărilor inflamatorii infecţioase la nivelul structurilor conjunctive parametriale, cu afectarea vaselor, va genera, între alte manifestări, tromboflebita. Aspectul modificărilor tromboflebitice merge de la tromboflebita pelviană, cu afectarea structurilor venoase mici şi mijlocii, pînă la tromboflebita iliacă (3, 4). Complicaţiile tromboflebitice constau în embolii pulmonare şi foarte rar paradoxale şi sînt de temut în special în cazul tromboflebitelor profunde ale membrelor inferioare, în cele ileo-pelviene mai ales la bolnavele care au păstrat un repaus la pat mai prelungit, atît *ante* cît şi *post partum*, la cazurile cu travalii prelungite, laborioase, care au necesitat intervenţii obstetricale. Staza venoasă, creşterea trombocitelor care ajung în lăuzie pînă la 600 000/mm^3, alături de infecţie şi tratamentul estrogenic, folosit mai ales pentru suprimarea lactaţiei, reprezintă condiţii determinante ale bolii tromboembolice. Acţiunea estrogenilor se exercită mai ales prin creşterea concentraţiei factorului IX şi, probabil, prin potenţarea biosintezei hepatice a altor factori plasmatici. Riscul complicaţiilor tromboembolice creşte cu vîrsta, în cadrul patologiei anemice, după intervenţii chirurgicale sau obstetricale efectuate pentru rezolvarea naşterii, infecţiei etc.

Cunoaşterea circumstanţelor etiologice de apariţie a formelor clinice şi a complicaţiilor legate de tromboflebita *post partum* impune măsuri profilactice şi diagnostice specifice. Investigarea echilibrului fluido-coagulant, atît al componentelor plasmatice cît şi al trombocitelor, corelată cu explorarea cu fibrinogen marcat şi ultrasonică a permeabilităţii venoase, reprezintă mijloace de mare utilitate diagnostică, permiţînd instituirea unor măsuri terapeutice adecvate.

Hemoragiile în cursul lăuziei

Hemoragiile din cursul lăuziei reprezintă complicaţii frecvent întîlnite, mai ales în lăuzia imediată şi precoce. Apariţia unei sîngerări în cursul lăuziei pune probleme etiologice diverse, în funcţie de momentul instalării, cantitatea de sînge pierdută şi echilibrul hematologic preexistent hemoragiei. Sîngerarea din primele cinci-şapte zile este corelată deseori cu retenţia de resturi placentare sau patologia traumatică (soluţii de continuitate incomplet suturate, suturi ischemiante) (4). Sîngerarea apărută între zilele a 7-a—a 14-a este corelată cu retenţia de resturi placentare, eliminarea de sfaceluri şi, mult mai rar, cu infecţii sau tratamentele hormonale estrogenice. Sîngerările apărute între săptămînile a doua—a şasea ale lăuziei implică în cadrul explorărilor etiologice şi diagnostice obligativitatea investigaţiei biologice pentru depistarea unei complicaţii de tip corioepiteliom. Deseori, sîngerările secundare din cursul lăuziei semitardive şi tardive sînt corelate cu patologia de regenerare endometrială, aşa cum atestă investigaţiile histopatologice, care nu arată prezenţa vilozităţilor coriale decît în aproximativ 30—35% din cazuri (7, 16). Această patologie de regenerare afectează mai ales patul de inserţie placentară, unde cicatrizarea îmbracă aspectul hiperplazic vegetant, polipoid, cu tromboze vasculare şi detaşări ischemice de fragmente tisulare, însoțite de diverse grade de hemoragie (22). Această varietate lezională explică diversitatea interpretărilor fiziopatologice întîlnite în cadrul hemoragiilor din cursul lăuziei și varietatea conduitelor terapeutice.

Patologia involuției uterine

Patologia involuției uterine apare diferit prezentată în literatură, deoarece desfășurarea proceselor de involuție a uterului *post partum* prezintă mari variații individuale. În lipsa unei patologii preexistente de tip fibromiomatos sau a unei complicații infecțioase (fie ea chiar latentă), procesul de involuție se desfășoară conform calendarului statistic prezentat în cadrul capitolului de fiziologie.

Întîrzierea evoluției, etichetată sub denumirea de subinvoluție, ține cel mai frecvent de existența unei complicații infecțioase, în special de tip endometritic. Subinvoluția din cadrul complicațiilor infecțioase este corelată cu augmentarea hemodinamică, creșterea permeabilității vasculare, cu extensia spațiului extravascular prin acumulare de lichide electrolitice și proteine, tromboflebită, infiltrație celulară (13). Măsurile terapeutice se vor adresa complicațiilor septice și tulburărilor hemodinamice. Tulburările hemodinamice vor beneficia de terapia cu derivați de secară cornută care combat modificările circulatorii prin acțiune atît pe fibra miometrială cît și pe receptorii vasculari. Hiperinvoluția uterină în *post partum* apare ca o manifestare în cadrul unei complicații generale, în care cel mai frecvent incriminată este tulburarea de perfuzie din șocurile hemoragice grave (12).

Complicațiile septice

Complicațiile septice din cursul lăuziei și în special infecția puerperală continuă să pună o serie de probleme terapeutice, cu toate progresele realizate în domeniul fiziopatologiei, terapiei intensive și antibiotice. Extensia folosirii antibioticelor, alături de măsurile de terapie intensivă, au creat cadre noi patologiei infecțioase. Locul streptococului piogen a fost preluat progresiv de germenii anaerobi și de bacilii gram negativi. Studii recente au permis elucidarea unei serii de aspecte microbiologice și fiziopatologice legate de infecția puerperală. Un aspect de mare importanță este reprezentat prin determinismul polimicrobian cu asociere, în diverse circuite și segmente patogene ale germenilor microbieni, înlănțuire care creează premisele evoluției în lanț a proceselor septice și distructive, element de mare importanță în alegerea și conducerea tratamentului antibiotic și imunoterapic.

Patul vascular uterin, modificările hemodinamice de la acest nivel, alături de depozitele fibrino-proteice și procesele de autoliză celulară, reprezintă condiții favorizante pentru grefa septică (17). Modificările degenerative de la nivelul endo- și miometrului, alături de modificările microcirculatorii care constau în intrarea în funcțiune de numeroase șunturi arterio-venoase, fac ca proprietățile biologice ale structurilor mezenchimale, fagocitoza, precum și aportul de elemente celulare și imunoglobuline să fie perturbate. Deși se poate considera că pînă la un punct modificările echilibrului fluido-coagulant, ce caracterizează *post partum*-ul imediat și lăuzia, intervin în limitarea difuziunii infecției, ele favorizează deseori grefa septică la nivelul trombusului (6). Odată colonizat septic, trombusul reprezintă un focar de însămînțare secundar, ca urmare a multiplicării germenilor și a proceselor disolutive care duc la fragmentarea sa. Scăderea brutală a nivelurilor hormonilor placentari, cu modificări utero-pelviene și sistemice secundare, va afecta de asemenea comportamentul reacțiilor sistemice și locale de apărare. Contaminarea bacteriană și depășirea valorilor-prag, de 10^3 germeni/cm^3, fac ca mijloacele de apărare locală să fie depășite și să apară manifestările unor infecții locale. Timpul scurs de la contaminare pînă la apariția infecției variază între 48 de ore și patru-cinci zile. Stăpînirea procesului infecțios prin intervenția mecanismelor de apărare de la poarta de intrare duce la instalarea proceselor de granulare, prin intervenția fenomenelor proliferative, fibroblastice, epiteliale și endoteliale, cu procese de migrare celulară și generarea de elemente fibro-conjunctive, inițial nestructurate funcțional, ulterior modelate. Elementele incriminate în procesele infecțioase cu poartă de intrare genitală, între care menționăm particularitatea de colonizare microbiană, reactivitatea tisulară și imunologică, explică varietatea aspectelor clinice de exteriorizare a infecției puerperale, de la simplele procese de contaminare a plăgilor operatorii și a soluțiilor de continuitate ale mucoaselor, pînă la tabloul grav al septicemiilor și șocului septic. Limitarea procesului septic la nivelul endometrului sau al soluțiilor de continuitate cervico-vagino-perineale ține de masivitatea agresiunii septice și de funcționalitatea mecanismelor de apărare de la poarta de intrare (21). Eșuarea mecanismelor de apărare de la poarta de intrare determină extensia loco-regională și sistemică a agresiunii, cu dezechilibrare gravă a mecanismelor homeostatice de apărare antiinfecțioasă.

Factorii care contribuie la depășirea barierei locale pot fi grupați în:

1. Factori locali, care cuprind soluții de continuitate anfractuoase, patologia de irigație, prezența țesuturilor nevascularizate care împiedică accesul factorilor imunologici, umorali și celulari la nivelul focarului infecțios, prezența țesuturilor străine, prezența unui potențial redox scăzut care favorizează dezvoltarea anaerobilor etc.;

2. Factori generali, reprezentați de tulburări nutriționale, carențe proteice, minerale, deficitul de factori umorali (complement, imunoglobuline), deficitele leucocitare numerice sau calitative (neutropenia, agranulocitoza);

3. Factori de agresiune microbiană, care țin de gradul invaziei, virulența germenilor, asociațiile patogene, extensia distrucției tisulare.

Din interacțiunea factorilor menționați rezultă diferitele forme de exteriorizare a reacției inflamatorii, de la forma exsudativ-catarală, pînă la forma necrozantă. Consecințele locale, loco-regionale și sistemice ale inflamației îmbracă aspecte diverse, în funcție de particularitățile structurilor afectate, funcționalitatea mecanismelor de apărare, agentul etiologic și conduita terapeutică adoptată. Astfel, în cadrul inflamației endometriale, forma frecventă de exteriorizare este exsudativ-catarală sau ulcerativ-pseudomembranoasă, în timp ce în reacția peritoneală procesul exsudativ determină fenomenul de coagulare cu formare de false membrane, care ulterior sînt colonizate fibroblastic, ducînd la apariţia unor structuri conjunctive organizate care stau la baza patologiei viscero-pelviene aderenţiale postinflamatorii (4, 7). În cadrul acestei patologii afectarea funcţiei ovariene şi tubare se va repercuta în grade diferite asupra fiziologiei aparatului feminin de reproducere.

Incidenţa complicaţiilor infecţioase mamare în cursul lăuziei diferă mult, în funcţie de îngrijirea prenatală a sînului, pregătirea pentru lactaţie, aspectele epidemiologice sezoniere, corelate cu unitatea de asistenţă obstetricală respectivă, măsurile igienico-sanitare în cursul alăptării. Poarta de intrare este reprezentată cel mai adesea prin soluţii de continuitate mamelonare, generate cu ocazia suptului, sau prin manipulări inadecvate. O altă cauză frecvent întîlnită ţine de fenomenele conjunctivo-vasculare edematoase care determină angorjarea mamară, cu tulburarea funcţiilor circulatorii, imunobiologice şi inflamatorii ce creează condiţii favorabile grefei septice.

Dinamica proceselor infecţioase mamare prezintă două aspecte. Un prim aspect este corelat cu infecţiile precoce de etiologie stafilococică, streptococică sau de asociere a germenilor gram pozitivi şi anaerobi, exteriorizate sub aspectul limfangitei, care afectează de obicei un sector şi retrocedează cel mai adesea la măsurile terapeutice antiinflamatorii şi antiinfecţioase. Complicaţia limfangitică caracterizează în general prima săptămînă a procesului de alăptare, apărînd mai frecvent în ziua a 4-a. Cel de-al doilea aspect este întîlnit după ziua a 10-a — a 12-a şi constă în complicaţiile septice localizate, care formează cadrul abceselor mamare cu localizare şi extensie variabile. O particularitate a acestor abcese este aspectul multicompartimental, care ţine de structura morfologică a glandei mamare. Acest aspect multicompartimental trebuie avut în vedere în momentul rezolvării chirurgicale, deoarece asigurarea unui drenaj corect presupune desfiinţarea tuturor cavităţilor purulente.

Modificările cardiovasculare

Modificările cardiovasculare din cursul lăuziei se datoresc creşterilor mari volemice, determinate de înlăturarea compresiunii mecanice exercitate de uterul gravid pe vasele iliace, precum şi proceselor de contracţie şi retracţie, cu creşterea şuntării arteriovenoase, care însoţesc modificările fiziologice uterine din cursul lăuziei imediate (22). Între aceste modificări cardiovasculare menţionăm bradicardia, însoţită uneori de modificări presoare tranzitorii (18). Hipertensiunea întîlnită în lăuzia imediată ridică o serie de probleme etiopatogenice, deoarece se pare că în determinismul său, alături de modificările volemice, intervin şi mecanisme imunologice şi biochimice insuficient elucidate.

Modificările aparatului cardiovascular, alături de particularităţile funcţionale microcirculatorii pulmonare, explică frecvenţa complicaţiilor cardiopulmonare apărute în cadrul lăuziei, între care menţionăm accesele hipertensive şi complicaţiile specifice patologiei preexistente, care afectează funcţia pompei cardiace, cu diminuarea rezervelor funcţionale. În cadrul complicaţiilor specifice menţionăm edemul pulmonar acut, insuficienţa cardiacă globală, stopul cardio-respirator.

Complicațiile aparatului urinar

Complicațiile aparatului urinar sînt întîlnite frecvent în patologia lăuziei, îmbrăcînd aspecte diverse de la tulburările funcționale pînă la manifestările lezionale grave.

Tulburările de micțiune prezente mai ales în primele zile *post partum* sînt determinate de modificări vasculo-conjunctive și epiteliale ale structurilor uretrale și vezicale apărute în cursul desfășurării procesului nașterii. Aceste modificări vor genera perturbări ale reflexului de micțiune, cu retenție urinară, distensie vezicală și tot cortegiul simptomatic legat de ele. Precizarea cadrului etiologic presupune cercetarea integrității vezico-uretrale, a eliminărilor urinare pe 24 de ore și a caracteristicilor biochimice, celulare și osmotice ale urinii (4). Diferențierea precoce a retenției urinare de anurie prezintă mare importanță practică în eșalonarea măsurilor terapeutice (9). De aceea la gravidele cu risc și la parturientele cu sîngerări mari în perioadele a treia și a patra ale nașterii sau cu complicații septice însoțite de modificări hemodinamice, se va căuta în primul rînd excluderea I.R.A., prin monitorizarea debitului urinar orar și a biochimiei urinare. Complicațiile infecțioase urinare, alături de infecțiile căilor aeriene superioare și pulmonare, reprezintă cauze frecvente ale stărilor septice din cursul lăuziei. De aceea, orice manifestare septică apărută în lăuzia imediată sau tardivă impune cercetarea porții de intrare genitală, urinară, respiratorie (4). Poarta de intrare urinară este evidențiată prin manifestări clinice, bacteriologice și citologice cunoscute. Poarta de intrare genitală se evidențiază prin modificarea aspectului lohiilor, subinvoluție uterină, semne de iritație peritoneală, colecții parauterine etc. Frecvența proceselor infecțioase urinare în sarcină și lăuzie ține de particularitățile de colonizare a uretrei, turbionajul uretral micțional cu prezența unor curenți puternici retrograzi, hipotonia uretero-vezicală, modificările titrului hormonal și ale concentrației imunoglobulinelor de secreție.

Bibliografie selectivă

1. ABUREL E., COJA N., BARDICEF L., SAVIN S. — *Obstet. și Ginec.*, 1959, 5, 389.
2. ABUREL E. — *Bull. Soc. Obstét. Gynéc.*, 1930, 165, 210.
3. ALESSANDRESCU DAN, LUCA V., GHEORGHIU D., DUMITRESCU A. — Probleme de tehnică și practică obstetricală, Ed. medicală, București, 1965.
4. ALESSANDRESCU DAN — Biologia reproducerii umane, Ed. medicală, București, 1976.
5. BALLARD R. M., BRADLEY-WATSON P. J., JOHNSTONE F. D., KENNEY A., McCARTHY T.G., CAMPBELL S., WESTON JEANNE — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1973, 80, 469.
6. BAUDON J., BRUHATAM-LAGUILLAUME B. — *Rev. franç. Gynéc.*, 1969, 65, 585—597.
7. BRUX J. — Histopathologie gynécologique, Masson et Cie, Paris, 1971, p. 209—212.
8. Mc CARTHY T.G., Mc QUEEN J., JOHNSTONE F. D., WESTON J., CAMPBELL S. — *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 1974, 81, 486.
9. DEWHURST C. J. — Integrated obstetrics and gynaecology for postgraduates-Blackwell Scientific Publications, Oxford-London-Edinburgh-Melbourne, 1976.
10. EVANS D. S. — *Brit. J. Surg.*, 1970, 57, 726

LACTAŢIA

Glanda mamară — organ endocrino-sexual dotat cu proprietăţi secreto-excretorii — este formată din structuri glandulare (acinoase şi canaliculare), structuri conjunctivo-vasculare şi ţesut adipos. Privită din punct de vedere filogenetic, ea este considerată ca o glandă anexă tegumentară modificată.

Anatomic glanda mamară este compusă din 15—25 de lobi despărţiţi prin septuri conjunctivo-vasculare şi ţesut grăsos. Lobii conţin un număr variabil de lobuli, de mărime şi formă diferite, fiecare lobul avînd un canal îngust, care continuă ductele alveolare, dar cu structură diferită faţă de acestea. Din confluenţa ductelor lobulare derivă canalele lactifere (galactofore), care colectează totalitatea lobulilor incluşi în cadrul lobilor mamari. Ductul lactifer este tapetat de un epiteliu pluristratificat, prezentînd o dilataţie sacciformă situată subareolar, denumită sinus lactifer. La nivelul mamelonului fiecare canal ce continuă sinusul lactifer devine perpendicular pe suprafaţa tegumentară, deschizîndu-se la vîrful acestuia, prin intermediul porilor galactofori. Structura mamelonului cuprinde, pe lîngă elementele conjunctivo-vasculare, fibre musculare longitudinale şi circulare şi o bogată inervaţie somatică şi vegetativă, constituită mai ales din terminaţii libere şi structuri reticulare laxe. Bogăţia inervaţiei mamelonare deţine un rol important în procesele de declanşare şi întreţinere a lactaţiei, dată fiind conectarea ei cu nucleii hipotalamici, prin intermediul fasciculelor medulare, a structurilor reticulate ale fasciculului Schütz şi al corpilor mamilari.

Dezvoltarea glandei mamare este un proces cu evoluţie episodică, suprapus pe perioadele de dezvoltare ale organismului şi atingînd apogeul în cursul sarcinii şi lactaţiei (32, 39, 40).

Creşterea mamară, deşi debutează odată cu instalarea sarcinii, prezintă variaţii individuale destul de mari şi o evoluţie în puseuri, distingîndu-se o perioadă iniţială de zece săptămîni caracterizată prin creştere rapidă, urmată timp de două-patru săptămîni de o creştere latentă sau chiar o uşoară involuţie, după care procesul de creştere se intensifică pînă la instalarea lactaţiei. (7, 16, 17).

Creşterea ponderală a fiecărui sin în sarcină atinge aproximativ 700 g, corespunzător din punct de vedere volumetric unei dislocări lichidiene de circa 200 ml. Concomitent cu creşterea de volum a sînilor apar şi modificări areolo-mamelonare, care constau în apariţia hiperpigmentaţiei, a tuberculilor Montgomery, creşterea diametrului mediu areolar de la 35 la 51 mm şi a celui mamelonar de la 10 la 12 mm. Mamelonul devine mai elastic şi cu mobilitate mai crescută. Modificările pigmentare areolo-mamelonare au loc în melanocitele aflate în stratul bazal al epidermului. Rolul jucat de pigment şi integrarea modificărilor pigmentare în cadrul fenomenelor endocrine gestaţionale sînt departe de a fi elucidate.

Transformările macroscopice mamare au la bază o serie de modificări microscopice care constau în proliferarea structurilor canaliculare, diferenţierea elementelor alveolare, particularităţi de distribuţie conjunctivo-vasculară şi grăsoasă. Proliferarea galactoforică cuprinde atît creşterea în lungime şi grosime, cît şi ramificarea prin înmugurire. La nivel terminal ramificaţiile dezvoltă structuri alveolare care, împreună cu ţesutul conjunctiv-vascular adiacent, determină organizarea structurală de tip lobulo-alveolar.

Diferenţierea elementelor alveolare din structurile canaliculare presupune atingerea unui anumit stadiu de maturitate, evidenţiat atît prin modificări structurale, cît şi biochimice (7, 17). Concomitent cu procesele de proliferare alveolo-ductale se produce şi o augmentare vasculară şi microcirculatorie.

Procesul de creştere şi dezvoltare mamară decurge diferit în decursul celor trei trimestre ale sarcinii.

În primul trimestru are loc proliferarea epitelio-canaliculară, cu formarea de structuri lobulo-alveolare.

În trimestrul al doilea apare diferenţierea morfo-funcţională a elementelor alveolare şi debutează secreţia lactată.

În decursul celui de al treilea trimestru continuă hiperplazia alveololobulară, observîndu-se concomitent o creştere a funcţiei secretorii.

Procesele de proliferare şi diferenţierea cu augmentare secretorie continuă şi în cursul lăuziei, atingînd maximum în decursul primelor două săptămîni de lactaţie (19, 20, 22).

Creşterea, dezvoltarea şi diferenţierea mamară diferă la primipare şi multipare. Astfel, la primipare modificările sînt mult mai marcate şi nu regresează definitiv odată cu terminarea alăptării. Persistenţa modificărilor induse de sarcină şi alăptare se observă, la un nivel mai redus, şi la secundipare, în momentul încetării lactaţiei, după care transformările devin staţionare.

Procesele complexe de creştere, dezvoltare şi diferenţiere mamară în sarcină şi lactaţie au determinantă genetică şi inductanţă hormonală care pot fi încadrate în schemele generale de diferenţiere genetică şi de acţiune a hormonilor pe receptori.

Procesul de diferenţiere celulară este însoţit de creşterea instabilităţii setului genetic activat, cu menţinerea *pattern*-ului de activare genomică pe toate componentele celulare din generaţiile derivate succesive. Aceste fenomene se conturează foarte bine în decursul etapelor de dezvoltare a glandelor mamare şi mai ales în cursul lactaţiei.

Celula diferenţiată păstrează întregul material genetic, cu posibilitate de activare reversibilă. Diferenţierea embriogenetică şi cea din sarcină şi lactaţie sînt condiţionate de elemente directive şi permisive, primele determinînd sensul evoluţiei modificărilor, iar celelalte contribuind la prepararea structurilor celulare în vederea realizării dezvoltării evolutive. Factorii de inducţie a diferenţierii sînt reprezentaţi prin glicoproteine cu prezenţa receptorilor pentru A.M.P. ciclic şi adenilciclază. Informaţiile poziţionale şi semnalele morfogenetice sînt corelate cu raporturile de citohistoarhitectonică şi cu mecanismele de comunicare intercelulară.

Semnalul morfogenetic de diferenţiere pare a fi pulsatil, biochimic, prin modificarea permeabilităţii la AMP şi activarea fosfodiesterazică ce stă la baza autocontrolului proceselor de biosinteză şi bioenergetică intracelulară. Creşterea conţinutului de estrogeni şi progesteron şi a celorlalţi hormoni sterolici, la care se adaugă augmentarea concentraţiei hormonilor glicoproteici şi polipeptidici hipofizari şi placentari, contribuie la inducţia proceselor genetice ce controlează întregul ansamblu de fenomene.

Cercetări efectuate pe culturi de ţesuturi mamare prelevate de la şoarece arată că insulina şi hormonul de creştere sînt determinante pentru modificările proliferative (5, 7, 31), în procesul de diviziune care premerge diferenţierea rolul dominant este preluat de cortizol, pentru ca în faza secretorie prolactina şi insulina să devină hormonii dominanţi. Hormonul lactogenic placentar şi gonadotropina corionică ar juca un rol modulator.

Corelarea datelor de biochimie cu cele de citochimie şi electronomicroscopie dă posibilitatea conturării participării mecanismelor metabolice, energetice şi de biosinteză şi a modului de integrare plastică prin intervenţia factorilor endocrini, aşa cum apare în Fig. 71.

Lactaţia cuprinde totalitatea proceselor care stau la baza biosintezei, secreţiei, curgerii intramamare şi ejecţiei laptelui, care se instalează odată cu expulzia fătului şi anexelor sale.

Durata ciclului de lactaţie la om este cuprinsă între cinci şi douăzeci şi patru de luni, iar cantitatea produsă oscilează între 600—1 800 ml/24 de ore. Secreţia lactată maximă corespunde zilelor a 6-a — a 12-a de lăuzie, după care se observă o perioadă de stabilizare, secretîndu-se cantităţile care pot asigura nutriţia adecvată a produsului de concepţie în decursul primelor treişase luni postnatale.

Secreţia lactată debutează în cursul celui de al doilea trimestru de sarcină, prin producerea de colostru, un lichid opalescent, bogat în proteine, sărac în lipide şi conţinînd celule încărcate cu lipide cunoscute sub numele de corpusculi Donné. Compoziţia colostrului se apropie mai mult de aceea a serului decît de cea a laptelui, această compoziţie diferită fiind corelată cu modificările induse la nivel tubulo-acinos de prolactină, cu participare, în forme şi grade diferite, a celorlalţi hormoni de sarcină.

Lactogeneza

Lactogeneza — proces morfo-fiziologic complex care constă în totalitatea transformărilor ductale şi alveolare suferite de glanda mamară în timpul sarcinii — se află sub dependenţă endocrină şi neurovegetativă.

Prezentarea acţiunii numeroşilor hormoni care influenţează dezvoltarea mamară şi secreţia lactată arată că sterolii ovarieni şi placentari, alături de prolactină, gonadotropine şi somatomamotropină, joacă un rol de prim ordin, rolul celorlalţi hormoni hipofizari, corticosuprarenalieni, pancreatici, tiroidieni, placentari fiind secundar.

Importanţa funcţionării conjugate, armonioase, a hormonilor materni şi placentari este ilustrată şi de faptul că, deşi condiţiile endocrine necesare lactaţiei se întîlnesc şi în afara sarcinii, aceasta nu apare sub forma dezvoltării depline decît odată cu încheierea evoluţiei gestaţiei şi instalarea lăuziei.

Privite genetic modificările mamare în sarcină evoluează succesiv, fiind strîns corelate cu nivelul biosintezei şi eliminărilor hormonale. Într-o primă perioadă modificările mamare sînt consecinţa creşterii marcate a gonadotropinelor, estrogenilor şi prolactinei, la care se adaugă, într-o etapă mai avansată, augmentarea somatomamotropinei, progesteronului şi corticoizilor, pentru ca odată cu travaliul şi lăuzia imediată să se contureze din ce în ce mai bine participarea octapeptizilor retrohipofizari. Această gamă variată de influenţe endocrine este corelată, din punct de vedere citobiochimic, cu cele peste 3 000 de situsuri membranare de recepţie hormonală, prezente pe fiecare celulă tubulo-acinoasă.

Prolactina participă, alături de ceilalți hormoni, atît la determinarea, cît și la întreținerea secreției lactate, în cadrul multiplelor sale acțiuni endocrine genito-mamare și, probabil, somatice.

Creșterea prolactinei urmează imediat celei estrogenice în cursul sarcinii, dozările hormonale în sînge și urină arătînd că nivelul crescut al estrogenilor, superior valorilor din ciclul menstrual, apare conturat în jurul zilelor a 31-a—

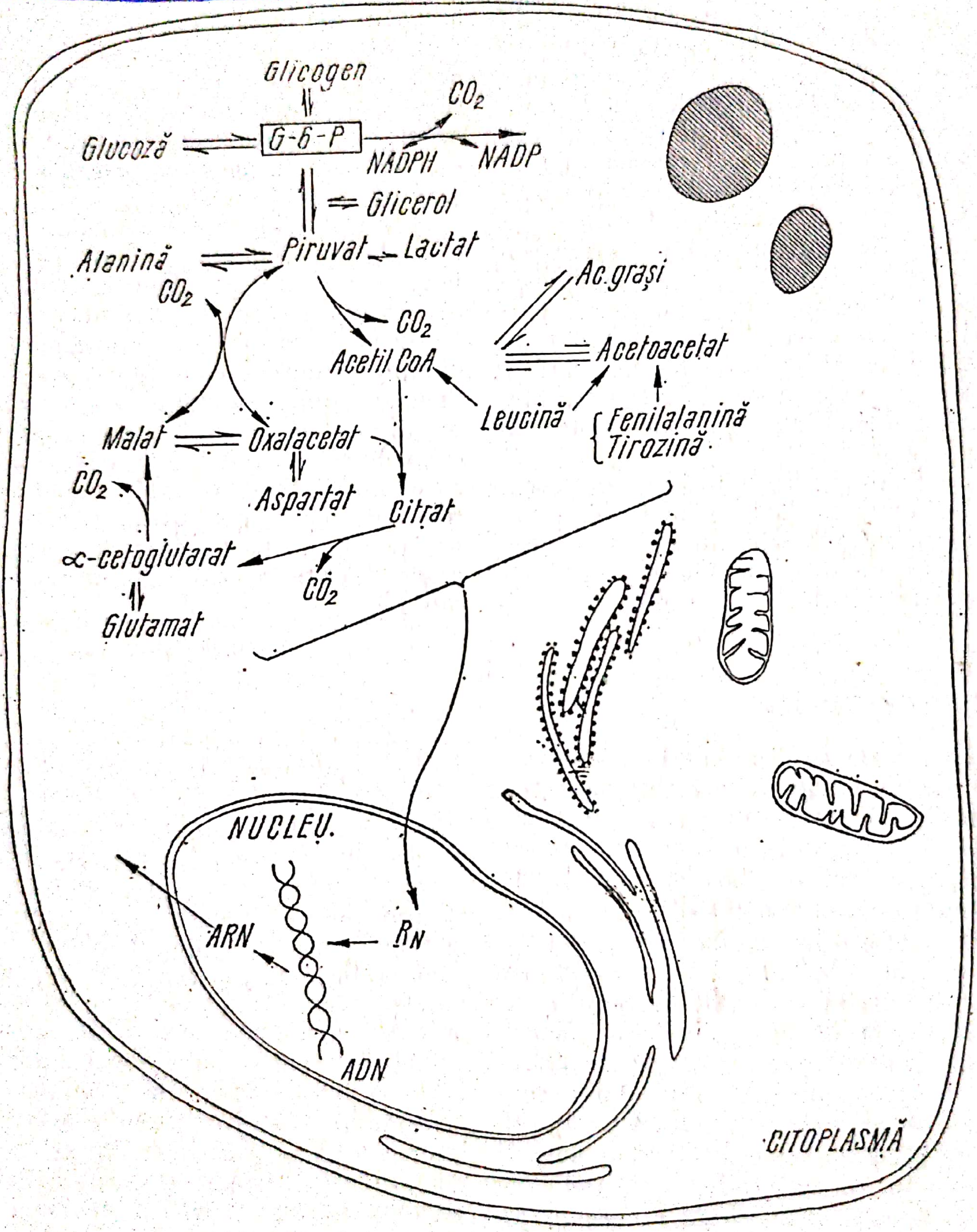

Glicogen
CO₂
Glucoză
G-6-P
NADPH
NADP
Glicerol
Alanină
Piruvat
Lactat
Ac. grași
CO₂
CO₂
Acetil CoA
Acetoacetat
Leucină
Fenilalanină
Tirozină
Malat
Oxalacetat
CO₂
Aspartat
Citrat
α-cetoglutarat
CO₂
Glutamat
NUCLEU
ARN
RN
ADN
CITOPLASMĂ

Fig. 71 — Integrarea metabolică cu interconversia celor trei metabolisme organice la nivelul celulei acinoase.

a 33-a de la vîrful L.H., iar creşterea prolactinei o urmează la interval de una-trei zile pe cea estrogenică. S-a pus în evidenţă existenţa unui mecanism de *feedback* pozitiv între estrogeni şi prolactină, prezent atît la pubertate cît şi în sarcină (8, 10, 19).

Nivelul bazal al prolactinei serice este crescut la toate femeile în *post partum*, pentru ca după 48 de ore să scadă brutal, chiar la cele care continuă alăptarea (normal = 537,2±4,5 ng/ml). Dozările imunologice arată absenţa F.S.H., în prima săptămînă de puerperium, pentru ca apoi să crească progresiv, atingînd maximum în săptămîna a treia. Nivelurile crescute ale prolactinei în lactaţie sînt corelate cu valorile mari de F.S.H. şi concentraţiile scăzute de LH şi 17-β-estradiol în cursul primelor două săptămîni de lăuzie (14, 15, 16, 37).

Hormonul lactogenic placentar, hormon polipeptidic sintetizat de sinciţiotrofoblast, are activitate somatotropă, lactogenă şi luteotropă. Rolul său în lactaţie ar consta mai ales în participarea la complexul de fenomene care premerg creşterea şi diferenţierea necesară acestui proces. Administrarea extractelor placentare cu somatomamotropină la femei care alăptează a arătat o creştere a secreţiei lactate, sugerînd rolul — cel puţin permisiv — jucat de hormon în acest fenomen complex.

Hormonul de creştere, cu structură polipeptidică, exercită acţiuni pe ţesutul mamar mai ales prin intermediul somatomedinei. Mecanismul de acţiune se suprapune pe principiul general al celui de al doilea mesager, iar efectele sînt reprezentate prin fenomene morfogenetice şi anabolice, concretizate prin stimularea sintezei acizilor nucleici şi a proceselor de diviziune celulară. Procesele metabolice celulare sînt activate prin intermediul adenilciclazei, cu formarea de A.M.P. ciclic, care augmentează aceste fenomene, fie direct, fie indirect, prin intermediul hormonilor tiroidieni şi al insulinei.

Estrogenii joacă un rol major în fiziologia lactaţiei, inducînd modificări structurale, epiteliale şi conjunctive, caracterizate prin creşterea vascularizaţiei stromale, a permeabilităţii capilare, influenţarea diferită a dezvoltării epiteliului galactoforic favorizînd creşterea canalelor şi ramificarea prin augmentare mitotică proximală. În doze mari estrogenii pot induce chiar dezvoltarea acinoasă. Modificările microcirculatorii şi de relaţie capilar-componentă extravasculară par a fi mediate prin intermediul prostaglandinei E_1 (28, 34). O altă acţiune a estrogenilor, dovedită experimental, constă în blocarea acţiunii lactogenice a prolactinei, precum şi a proceselor de contracţie a celulelor mioepiteliale induse de ocitocină. Estrogenii influenţează de asemenea distribuţia legăturilor intra- şi intermoleculare la nivelul structurilor conjuctive. Modificarea acestor legături, împreună cu fenomenele de încărcare bioelectrică moleculară, condiţionează procesele de legare a apei. Prin influenţarea concentraţiei mediatorilor vasculo-tisulari (histamină, serotonină), estrogenii intervin în reglarea încărcării hidro-electrolitice interstiţiale şi a schimburilor vasculo-tisulare. Acţiunea moleculară citosolică a estrogenilor este incomplet elucidată, datele acumulate fiind contradictorii.

Progesteronul, prin acţiunea sa antiestrogenică, stă la baza fenomenelor edematoase şi vasculare utero-mamare. Cercetarea modificărilor structurilor epiteliale a dat rezultate contradictorii în funcţie de modelul experimental şi de eşalonarea asocierii cu estrogenii. Folosit singur pe ţesut mamar în cultură, progesteronul induce creşterea şi diferenţierea canalelor galactofore şi a acinilor, cu o activitate mitotică slab reprezentată. Asocierea fiziologică cu estrogenii determină blocarea ciclului mitotic estrogenic.

La om progesteronul, asociat estrogenilor, permite formarea acinilor, dînd posibilitatea susţinerii participării cumulative la proprietățile estrogenice de stimulare mitotică. Progesteronul este distrus rapid de proprii receptori, proces în care 5α-reductaza existentă în țesutul mamar normal inactivează hormonul prin transformarea în dihidroprogesteron. Acțiunea sa se conturează ca modulativă pe cea estrogenică, protejînd țesutul conjunctiv și arborele galactoforic de proliferarea excesivă. Progesteronul blochează la nivelul celulelor acinoase acțiunea prolactinei și inhibează sinteza de α-lactalbumină și lactoză.

Insulina, aldosteronul, corticosteroizii par a favoriza creșterea țesutului mamar în culturi (6, 30), în timp ce alți autori nu acordă o importanță prea mare influenței acestor hormoni (9, 20, 32, 33). Rolul jucat de insulină, hormonii tiroidieni, glucocorticoizi și mineralocorticoizi pare a se exercita atît pe componenta metabolică a celulei mamare secretorii cît și pe procesele metabolice generale.

Lactopoieza

Lactopoieza — faza inițială a lactației — constă în fenomenele secretorii intense, determinate de modificările conjunctivo-vasculare și tubulo-acinoase instalate în cursul sarcinii și alăptării. Corespondența morfologică a acestor modificări este tulburarea distribuției componentelor structurale epiteliale, vasculo-conjunctive și grăsoase, evidențiată prin scăderea conținutului grăsos, edem și rarefacția componentelor conjunctive, augmentarea vasculară și hipetrofie tubulo-alveolară.

Prezentarea cîtorva date de microscopie electronică dă posibilitatea înțelegerii modificărilor componentelor mamare în cursul procesului de lactopoieză.

Biotransformările induse endocrin la nivelul structurilor mamare în sarcină și lactație se repercutează pe cele trei componente structurale (epiteliale, conjunctivo-vasculare și grăsoase). Modificările epiteliale afectează celulele bazale, celulele mioepiteliale și celulele secretorii.

Celulele bazale prezintă o citoplasmă clară, săracă în organite, un nucleu cu bogat conținut nucleoproteinic și cisterne perinucleare. Citoplasma prezintă structuri filamentoase perinucleare, între care se află dispuși ribosomii grupați uniform. Complexul Golgi este bine reprezentat, în timp ce reticulul endoplasmic este foarte sărac. Mitocondriile sînt bine dezvoltate, prezentînd *cristae*, în timp ce lisosomii sînt puțin abundenți, dispuși uniform, rotunzi sau ovalari. Membrana celulară este ondulată, fără a prezenta desmozomi, element specific structurilor bazale.

Celulele mioepiteliale prezintă prelungiri care se extind peste mai multe celule bazale, conectate la o zonă citoplasmatică în care sînt dispuși nucleul, organitele citoplasmatice și fasciculele filamentare de care sînt legați ribosomii, ergastoplasma și o bogată rețea mitocondrială. Ele se diferențiază din celulele bazale, iar structurile fibrilare reprezintă condensări actinice. În cursul sarcinii și lactației aceste celule se dezvoltă foarte mult, filamentele cresc și se îngroașă, iar la nivelul lor apare membrana Z.

Celulele superficiale sînt mari, bogate în ribonucleoproteine, cu nuclei rotunzi sau ovalari și nucleoli poligonali dispuși în rețea. Citoplasma este clară, conține grupe de ribosomi uniform distribuiți, alături de polisomi și structuri organizate perinuclear. Lisosomii apar omogeni sau granulați, iar structurile mitocondriale sînt abundente, izolate sau grupate. În citoplasmă se află dispersate o serie de vacuole lipidice. Pe secţiune, aspectul global al citoplasmei apare lacunar, datorită dezvoltării foarte mari a reticulului endoplasmic. Membrana celulară prezintă numeroşi microvili, ceea ce sporeşte considerabil suprafaţa activă.

Conturul şi conţinutul lumenului glandular sînt variabile, prezentînd structuri proteice floculare, citoplasmice clare, lipido-polizaharidice şi hidro-minerale. Aceste elemente endoluminale sînt de fapt structuri nucleo-citoplasmatice în diferite faze de transformare.

Compartimentarea elementelor superficiale după aspectul electronooptic dă posibilitatea diferenţierii a două grupe celulare *A* şi *B*, care reprezintă de fapt stadii evolutiv-funcţionale ale componentelor superficiale glandulare. Cercetările electronomicroscopice au infirmat conceptul secreţiei mamare apocrine, bazat pe studii de microscopie optică. Prelungirile cupuliforme ale porţiunilor apicale secretorii, evidenţiate de microscopia optică, s-au dovedit la studiul electronomicroscopic a fi evaginări pseudopodice de citoplasmă clară, rezultate din dezintegrarea structurilor celulare.

Microscopia electronică a arătat că secreţia apocrină trebuie privită ca o extruzie a unei porţiuni de citoplasmă, comparabilă procesului de descuamare a păturii epiteliale superficiale, atestată de picnoza şi cromatoliza nucleară, tumefacţia mitocondrială, ribosomală şi a celorlalte structuri, exprimînd o citoliză uniformă, evidenţiată prin modificări ale polului apical. Cercetarea electronomicroscopică a conţinutului lumenului glandular confirmă conceptul de citoliză.

Aceste date sînt susţinute de particularităţile regenerării celulelor alveolare, bogăţia polisomică, distribuţia şi morfologia elementelor lisosomice care pledează pentru fenomenele de reînnoire celulară permanentă.

În lumina acestor date repartiţia fenomenelor întîlnite în cursul lactopoiezei, în stadiile de preexcreţie, excreţie şi repartiţie, îşi pierde valabilitatea, dată fiind schimbarea completă a conceptului fiziologic.

Glanda mamară în alăptare este un consumator energetic important, aşa cum apare din cercetarea valorii energetice a laptelui, precum şi a coeficientului respirator al ţesutului mamar, care devine uşor supraunitar, datorită sintezei de lipide din glucide.

Cercetarea cu izotopi radioactivi înglobaţi în glucoză, aminoacizi şi acizi graşi, a arătat că întreaga cantitate de lactoză şi glicerol conţinută în lapte provine din conversia metabolică intraglandulară a glucozei, lanţurile lungi de acizi graşi au origine sanguină, în timp ce lanţurile scurte derivă din acetat. Lactoza este sintetizată din glucoză sub influenţa lactozo-sintetazei, care are două componente, *A* şi *B*, activate de insulină, hidrocortizon şi prolactină. Inducţia proceselor de biosinteză intramamară este sub influenţa aceloraşi hormoni care determină modificările de lactogeneză şi lactopoieză. Importanţa echilibrelor hormonale specifice gestaţiei se reflectă în cursul alăptării, atît prin caracteristicile structurale şi biochimice ale secreţiei, cît şi prin raportul dintre dezvoltarea postneonatală specifică speciei şi conţinutul în diverse elemente din lapte, care, aşa cum apare în tabelul XXIV, prezintă o serie de elemente cu importanţă fundamentală, între care concentraţia proteică şi raportul cazeinogen-lactalbumină.

Cercetări efectuate la vacile care alăptează au arătat că volumul sanguin care irigă glanda este de aproximativ 400—500 de ori mai mare decît cantitatea de lapte secretată.

Procesele de lactopoiează sînt întreținute de alăptare, prin intermediul reflexelor neuro-hormonale declanșate de supt (Fig. 72). Punctul de plecare al reflexelor este reprezentat de receptorii senzoriali mamelono-areolari, de unde influxul nervos — prin intermediul căilor medulare și bulbo-mezencefalice — ajunge la nivelul hipotalamusului, determinînd elaborarea octapeptidelor (în special ocitocină) și a hormonilor adenohipofizari și extrahipofizari care contribuie la întreținerea fenomenelor de lactație (4, 5).

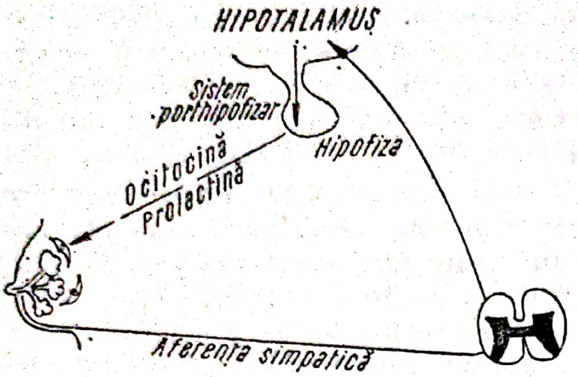


Fig. 72 — Reflexul neuroendocrin declanșat și întreținut de supt.

Rolul acestui reflex neuro-hormonal a fost demonstrat prin experiențe care au arătat că secțiunea medulară cu dezaferentare mamelonară ducea, la șobolani, la înlăturarea lactopoiezei.

TABELUL XXIV

COMPOZIȚIA BIOCHIMICĂ COMPARATIVĂ A COLOSTRULUI, A LAPTELUI UMAN ȘI A LAPTELUI DE VACĂ

	Colostru (g%)	Lapte uman (g%)	Lapte vacă (g%)
Apă	88,8	88	88
Proteine	2,7	1,2	3,3
Grăsimi	2,9	3,5	3,6
Lactoză	5,3	6,5	4,7
Raport cazeinogen/lact-albumină	—	1/2	3/1
Acid ascorbic	—	0,004—0,008	0,003—0,007

Ejecția lactată

Ejecția lactată — proces cu determinanță reflexă neuro-endocrină, în cadrul căruia ocitocina și vasopresina dețin un rol fundamental — reprezintă o componentă importantă a lactației, deoarece stagnarea secreției la nivel tubulo-acinos și hiperpresiunea intracanaliculară antrenează inhibarea acesteia. Demonstrarea naturii neuro-endocrine a reflexului a fost realizată experimental și terapeutic prin secțiuni hipofizare și administrări de ocitocină și vasopresină, precum și prin distrugerea nucleilor supraoptici și paraventriculari.

Celula mioepitelială, cu structura prezentată anterior, joacă un rol fundamental în procesele de ejecție lactată prin componenta actinică. Cele două octapeptide retrohipofizare acționează asupra celulelor mioepiteliale de la nivelul acinilor mamari şi al galactoforelor, în prezenţa ionilor de calciu, determinînd, prin contracţia acestora, evacuarea secreţiei lactate. În literatură se discută participarea diferenţiată a ocitocinei şi vasopresinei în contracţia celulelor mioepiteliale, acinoase şi tubulare, dat fiind că în cursul ejecţiei laptelui au loc fenomene contrarii, de contracţie acinoasă şi relaxare tubulară.

Alături de procesele de contracţie activă mioepitelială, se pare că modificările de inbibiţie şi microcirculaţie conjunctivo-interstiţială deţin de asemenea un rol important în realizarea evacuării tubulo-acinoase.

FIZIOPATOLOGIA LACTAŢIEI

Aspectele fiziopatologice induse de numeroşi factori congenitali sau dobîndiţi la nivelul glandei mamare cuprind o gamă largă de fenomene biochimice, metabolice, de creştere şi de diferenţiere, corelate cu transformări neuro-endocrine şi de recepţie alveolotubulară, care pot afecta una dintre structurile fundamentale sau relaţiile biofuncţionale dintre diversele componente (Fig. 73).

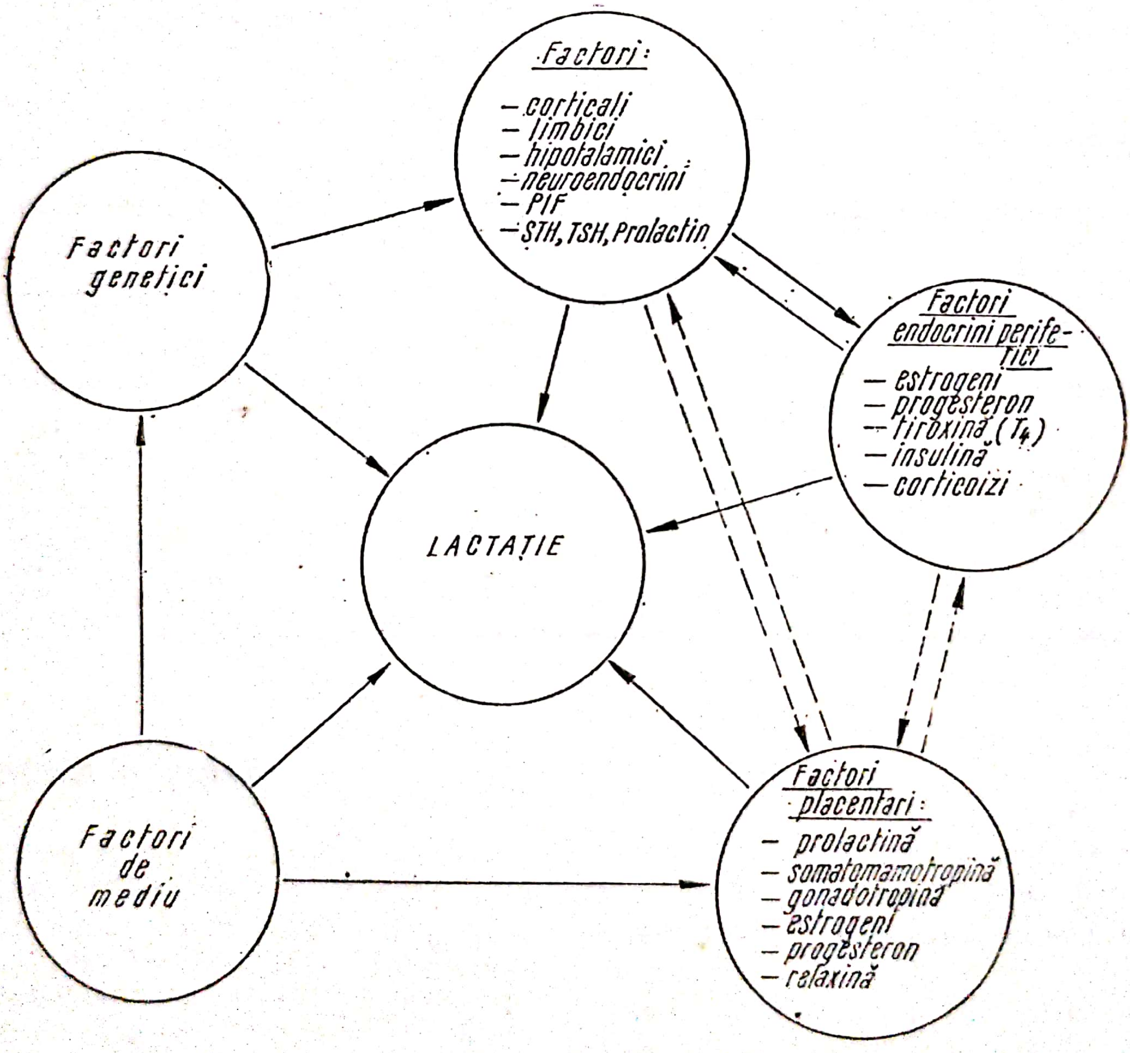

Factori:
— corticali
— limbici
— hipotalamici
— neuroendocrini
— PIF
— STH, TSH, Prolactin
Factori genetici
LACTAŢIE
Factori endocrini periferici
— estrogeni
— progesteron
— tiroxină (T_4)
— insulină
— corticoizi
Factori de mediu
Factori placentari:
— prolactină
— somatomamotropină
— gonadotropină
— estrogeni
— progesteron
— relaxină

Fig. 73 — Factorii care influenţează lactaţia.

Datele experimentale, observaţiile clinice şi complicaţiile terapeutice apărute după folosirea diverselor droguri au permis elucidarea numeroaselor aspecte de fiziopatologie mamară, a căror înţelegere dă posibilitatea unor orientări diagnostice şi terapeutice corespunzătoare.

Patologia secreţiei lactate poate ţine de variate leziuni, situate începînd cu structurile nervoase suprahipotalamice şi terminînd cu cele vasculo-mezenchimale şi alveolo-tubulare mamare. Această gamă largă de leziuni explică cadrul atît de variat al sindromului amenoree-galactoree, consecinţă a numeroase procese patologice suprahipotalamice, hipotalamice şi hipofizare. Gama largă a entităţilor care se pot repercuta asupra echilibrului endocrin hipotalamo-hipofizar şi, prin intermediul acestuia, asupra fiziologiei mamare, este obiectivizată şi prin profilul endocrin gonadotropic variat, care poate merge de la hipogonadotropism la normogonadotropism, precum şi prin răspunsul secretor hipofizar la diversele teste de stimulare/frenare.

Perturbarea corelaţiilor hipotalamo-hipofizare poate fi consecinţa unor procese patologice tumorale, inflamatorii, vasculare sau a unei patologii a transmisiei şi integrării funcţionale vasculo-nervoase, care determină ruperea echilibrului funcţional hormonal hipotalamo-hipofizar şi producerea în exces a diferiţilor hormoni (prolactină, somatotrop, tireotrop). Modificarea echilibrului dintre factorul de inhibare a eliberării prolactinei (P.I.F.) şi gonadotropine, sau între acesta şi diverşi alţi tropi hipofizari, va determina o perturbare a circuitelor endocrine hipofizare, cu repercusiuni genito-mamare sau asupra altor structuri, în funcţie de contextul în care se conturează, aşa cum apare în patologia hipofizară tumorală sau funcţională, precum şi în diverse sindroame hipotalamice sau suprahipotalamice (25, 29, 31).

Modificările vasculo-conjunctive caracterizate prin patologia microcirculatorie, cu dezechilibre între circulaţia de aport şi cea de întoarcere, la care se adaugă tulburarea relaţiilor de schimb vasculo-interstiţiale, joacă un rol important în cadrul modificărilor fiziopatologice din cursul perioadei de instalare şi/sau de întrerupere a lactaţiei.

Angorjarea mamară

Angorjarea mamară reprezintă o entitate clinico-patologică ce poate apărea în momentul instalării lactaţiei, în cursul evoluţiei acesteia sau cu ocazia întreruperii ei. Este determinată de modificările vasculo-hemodinamice microcirculatorii şi de schimb lichidian intercompartimental (vas-interstiţiu), precum şi de funcţionalitatea inadecvată a mecanismelor care participă la lactaţie (lactopoieză, geneză şi ejecţie). Apare în cursul primelor trei-şapte zile după naştere, fiind caracterizată prin dureri, tumefacţie, creşterea consistenţei şi tensiunii glandei mamare. Se întîlneşte în lăuzia fiziologică, cu ocazia încetării alăptării, precum şi în avorturile din trimestrul al treilea (13, 24, 26).

Tulburările funcţionale vasculare, secretorii şi excretorii determină instalarea unor cercuri vicioase, care constau în acumularea excesivă de lapte în alveole, cu lipsa eliminării canaliculare, datorită micşorării lumenului prin procesele edematoase celulare, distensie areolo-mamară, stază microcirculatorie, edem, hipoxie, durere, febră (38).

Corectarea acestor tulburări complexe presupune o eşalonare corespunzătoare, în funcţie de predominanţa diverselor aspecte fiziopatologice (vasculare, secretorii, excretorii), a unor măsuri terapeutice sedative, analgetice, de golire corectă mamară (atunci cînd apar pe fondul lactaţiei instalate).

Importanţa practică a fenomenelor hemodinamice şi secretorii din cadrul angorjării mamare este foarte mare, deoarece ele pot sta la baza tulburărilor de secreţie lactată de tip hipogalactie-agalactie, dar pot genera şi condiţii propice pentru apariţia unor complicaţii infecţioase (limfangită, abces, galactocel).

Galactoreea

Galactoreea reprezintă un proces patologic caracterizat prin scurgerea secreţiei lactate sau a colostrului în afara proceselor de lactaţie. Scurgerea lactată poate fi întîlnită la nivelul unei glande mamare sau a ambelor, îmbrăcînd caracter uni- sau pluricanalicular, cu sau fără modificări de volum şi consistenţă a sînului.

Încadrarea etiopatogenică presupune o analiză amănunţită loco-regională, cu evidenţierea factorilor patologici generatori, care pot fi: traumatici, inflamatori (zona, herpes), combustionali, chirurgicali (intervenţii toraco-mamare) şi care influenţează fiziologia mamară prin intermediul perturbării funcţionalităţii corecte a uneia sau a mai multor componente sau a reflexului neuro-endocrin hipotalamo-hipofizo-mamar. Examenul ginecologic va preciza patologia distrofică uterină, ovariană, reziduurile inflamatorii şi implicaţiile lor asupra funcţionalităţii menstruale şi mamare.

Patologia endocrină extragenitală de tip boală Addison, boală Cushing, hipotiroidie se repercutează asupra fiziologiei mamare prin perturbarea interrelaţiilor dintre R.H. şi tropii hipofizari, determinînd producerea în exces de prolactină şi octapeptide ale căror acţiuni mamare sînt bine cunoscute.

Afecţiunile severe hepatice şi renale, prin repercusiunile asupra metabolismului şi eliminărilor hormonale, cu perturbarea integrării funcţionale a mecanismelor de *feedback*, influenţează echilibrele funcţionale dintre hormonii de eliberare (R.H.), determinînd hiperprolactinemie şi dereglări complexe de biosinteză sterolică ovariană şi corticosuprarenaliană (21, 26).

Galactoreea iatrogenică ocupă un loc tot mai important, odată cu extensia gamei produşilor folosiţi în terapie, în special a neurolepticelor, tranchilizantelor şi contraceptivelor orale. Ea a fost descrisă pentru prima dată la bolnave psihice supuse tratamentelor cu clorpromazină şi rezerpină; ulterior gama produselor medicamentoase care pot determina această patologie a devenit mult mai largă. Totalitatea drogurilor care perturbează relaţiile normale hipotalamo-hipofizare, favorizînd eliberarea hipofizei de sub acţiunea frenatorie a P.I.F., pot determina galactoree (26, 35).

Mecanismul de producere a galactoreei în cadrul folosirii contraceptivelor orale este mult mai complex, deoarece aceste droguri afectează relaţiile hipotalamo-hipofizo-ovariene şi exercită şi o acţiune directă asupra epiteliului mamar.

Agalactia

Agalactia primară sau secundară, cu etiopatogenie diversă, endocrină, mamară sau complexă, este caracterizată prin lipsa oricărei secreţii lactate în cursul lăuziei sau prin scăderea progresivă a secreţiei lactate după primele zile de alăptare, pe fondul unei secreţii iniţial scăzute. Agalactia primară este rar întîlnită, ea impunînd investigaţii epidemiologice, clinice şi paraclinice, privind agresiunile pre-, intra- şi postnatale, patologia morfogenetică mamară sau diversele leziuni areolo-mamelonare incompatibile cu eliminarea lactată.

Hipogalactia

Hipogalactia constă în producerea unei cantităţi de lapte sub necesităţile de asigurare a nevoilor energetice şi de creştere ale nou-născutului. Hipogalactia poate fi determinată de absenţa cantitativă a structurilor lobulo-alveolo-mamare, întîlnită mai ales în cazul sînilor hipoplazici, sau a celor cu panicul adipos excesiv şi ţesut alveolo-tubular de tip infantil sau hipoplazic. Prezenţa hipogalactiei la prima naştere poate fi corelată şi cu dezvoltarea insuficientă a structurilor alveolo-mamare, a căror completare evolutivă poate continua, în proporţii diferite, în decursul sarcinilor şi alăptărilor ulterioare, putînd ajunge uneori chiar la normogalactie. Alte cauze de hipogalactie sînt reprezentate prin: procese patologice psiho-nervoase, în special cele de tip anxio-fobic şi depresiv, stări carenţiale, afecţiuni consumptive generale, cu repercusiuni severe asupra economiei generale a organismului etc.

Inhibiţia reflexului de ejecţie lactată prin influenţe variate deţine uneori rolul principal în geneza hipogalactiei. Punctul de impact poate fi reprezentat de patologia mamelonară, lipsa de golire a sînilor, alăptare inadecvată, fenomene dureroase corelate cu lactaţia, agresiuni psihogene stresante (emoţii, frică, anxietate), care se repercutează asupra diferitelor componente ale reflexului neuro-endocrin, precum şi asupra distribuţiei microcirculatorii intramamare, afectînd comportamentul componentelor vasculo-capilare şi interstiţiale prin intermediul unor descărcări mari de catecolamine.

Hipergalactia

Hipergalactia este caracterizată prin producerea excesivă de lapte, apărută mai ales pe fondul unor hipertrofii mamare, cu dezvoltare excesivă lobulo-alveolară, cu sau fără alte modificări endocrine însoţitoare, de tip hiperfuncţional. Corectarea terapeutică este foarte dificilă, deseori imposibilă, dar prezintă o importanţă practică mare datorită limitei destul de fragile dintre această entitate şi hipogalactia secundară, generată de golirea insuficientă a sînului, cu stază intraductulo-alveolară şi toate consecinţele acesteia.

Sindromul amenoree-galactoree

Sindromul amenoree-galactoree ilustrează în modul cel mai pregnant polimorfismul lezional şi al modificărilor fiziopatologice care apar ca urmare a diverselor entităţi de patologie (organică sau funcţională) hipotalamică, hipofizară, suprahipotalamică sau a structurilor de vecinătate (4, 9, 12, 21):

a) Amenoreea-galactoreea tumorală este descrisă în capitolul „Fiziopatologia hipofizară".

b) Amenoreea-galactoreea hipotalamică se instalează atît în cadrul proceselor tumorale, inflamatorii, traumatice hipotalamice, cît şi ca urmare a acţiunii farmacodinamice a neurolepticelor, amfetaminelor, salipiridelor, contraceptivelor etc.

Drogurile şi lactaţia

Administrarea medicamentelor în cursul perioadei de alăptare presupune mare prudenţă, datorită atît acţiunii exercitate asupra fiziologiei lactaţiei, cît şi datorită efectelor secundare neonatale.

Sînt binecunoscute efectele mamogene ale clorpromazinei şi fenotiazinelor, scăderea secreţiei lactate determinată de contraceptivele cu conţinut estro-progestativ, precum şi modificările compoziţiei proteice (creşterea concentraţiei de proteine), consecutive administrării de etinilestradiol.

Drogurile şi diferite substanţe chimice prezente în circulaţia maternă trec în celulele alveolare şi de aici în lapte, procesul fiind dependent de proprietăţile de lipo- sau hidrosolubilitate şi de concentraţia lor sanguină.

Odată cu progresele realizate în farmacologia perinatală se conturează o serie de aspecte patologice corelate cu consumul excesiv de alcool în sarcină şi lăuzie, administrarea la mamă de anticoagulante dicumarinice, substanţe hormonale, antitiroidiene, antimetaboliţi, hipnotice, ioduri, bromuri, tetracicline, cloramfenicol, sulfonamide, barbiturice, steroizi, oligozaharide etc.

Eliminarea diferenţiată în secreţia lactată, în funcţie de particularităţile biochimice şi structurale specifice diferitelor droguri, face ca atitudinea faţă de administrarea lor să difere foarte mult. Se admite de către o serie de autori că drogurile de tipul aspirinei, alcoolului, cafeinei, difenilhidantoinei şi chiar methotrexatului, cînd sînt administrate în cantităţi mici, nu ar ajunge la concentraţii nocive în lapte. În schimb, substanţele clorinate dezinfectante de tip pesticid (D.D.T., D.D.E.) datorită liposolubilităţii, se concentrează în lapte, dînd tulburări neonatale.

Întreruperea terapeutică a lactaţiei

Durata medie a alăptării la specia umană este de aproximativ şase-nouă luni. Încetarea fiziologică a proceselor mamare corelate lactaţiei are loc progresiv, fiind tradusă morfologic prin fenomene involutive la nivelul structurilor lobulo-alveolare.

Persistenţa lactaţiei în cadrul reluării ciclurilor sau al tulburărilor de ciclicitate după întreruperea alăptării, pune problema existenţei unei hiperprolactinemii sau a unei tulburări funcţionale hipotalamo-hipofizo-ovariene de etiologie medicamentoasă, psihogenă, tumorală, endocrină, vasculară etc.

În condiţiile în care atitudinea femeii faţă de alăptarea la sîn diferă foarte mult de la o grupă de populaţie la alta, în funcţie de un cumul de factori economici, sociali, culturali, educativi etc., problema cunoaşterii mijloacelor de stăpînire terapeutică a acestor procese capătă tot mai mare importanţă. Întreruperea lactaţiei poate fi realizată prin folosirea unei serii de droguri hormonale, avînd ca element de bază derivate sterolice, sau a unor preparate nehormonale. În practică se impune utilizarea posibilităților terapeutice menționate, fără a perturba relațiile biofiziologice așa de complexe și fragile dintre numeroasele verigi glandulare, endocrine și nervoase care participă la declanșarea și întreținerea lactației și cu diminuarea la maximum a modificărilor vasculo-hemodinamice și secretorii mamare, cu tot cortegiul de fenomene subiective și obiective însoțitoare (14, 19).

Folosirea preparatelor cu resorbție lentă, care cuprind asociații de palmitat de testosteron și valerat de estradiol, administrate în momentul apariției manifestărilor de tip expulsiv, previne deseori modificările severe generate de lipsa de alăptare, mecanismul de acțiune cuprinzînd probabil, atît componenta periferică lobulo-alveolară, cît și veriga hipotalamo-hipofizară, deși dozările prolactinei serice nu atestă ultima verigă. În ultimii ani o serie de autori raportează efecte favorabile de întrerupere a lactației și evitare a fenomenelor mamare și generale prin administrarea, timp de zece zile, a 5 mg/zi bromergocriptină, cu continuarea încă șapte zile cu doză de 2,5 mg/zi. Schemele terapeutice preconizate influențează diverse componente ale procesului de lactație, denotînd complexitatea acestuia.

Bibliografie selectivă

1. ATGER M., BALILIEU E. E., MILCROM E. — *Endocrinology*, 1974, 94, 161.
2. BALDWIN R. L. J. — *J. Dairy Sci.*, 1969, 52, 729—736.
3. BARGMANN W. — *Ger. Med. Mon.*, 1964, 9, 309—313.
4. BISHOP P. M. F. — *Practitioner*, 1969, 203, 171—176.
5. CALDEYRO-BARCIA R. — În vol.: „Lactogenesis. The initiation of milk secretion at parturition" (sub. red. Reynolds M. și Folley S. J.), University Pennsylvania Press, Philadelphia, Pennsylvania, 1969, p. 229—243.
6. CERIANI R. L., CONTESSO G., NATAF B. — *Cancer Res.*, 1972, 32, 2 190.
7. COWIE A. T. — În vol.: „Lactogenesis. The Initiation of milk secretion at parturition" (sub red. Reynolds M. și Folley S. J), University of Pennsylvania Press, Philadelphia, Pennsylvania, 1969, p. 157—166.
8. COWIE A.T., FOLLEY S. J. — În vol.: „Sex and internal secretions" (sub red. W. C. Young), ed. a III-a, vol. I, Williams and Wilkins Co., Baltimore, Maryland, 1961, p. 590—642.
9. FLAXMAN B. A. — *J. Invest. Dermatol.*, 1973, 61, 67.
10. FOSSATI P., L'HERMITE M., DERRIEN G., GOLSTEIN J., VANHAELST L., ROBYN C., LINQUETTE M. — La prolactinémie chez les myxoedémateuses: étude statique et dynamique. Son rôle dans le syndrome hypothyroidie-galactorrhée, Communication a la Societé d'endocrinologie, octombrie 1974.
11. FRIES H., NILLIUS S.J., PERTTERSSON F. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, 118, 473.
12. GINSBURG J. — *Practitioner*, 1969, 203, 166—170.
13. GORINS A. — *Gaz. méd. France*, 1972, 79, 6 309—6 316.
14. L'HERMITE M. — *Clin. Endocr. Metab.*, 1973, 2, 3, 423.
15. * * * — Human prolactin international symposium, Ed. J. L. Pasteels et C. Robyn (Excerpta medica), Bruxelles, 1973.
16. HYTTEN F. E., BAIRD D. — *Lancet*, 1958, 1, 1 201.
17. HYTTEN F. E., LEITCH I. — În vol.: „The physiology of human pregnancy", cap. VII, Ed. Davis, Philadelphia, Pensylvania, 1963, p. 180—186.
18. HUDEBY R. A., THOMAS L. B. — *Cancer*, 1954, 7, 54.
19. JAFFE R. B., HO YUEN B., KEYE W. R., MIDGLEY A. R. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1973, 117, 757.
20. KUHN N. J. — *J. Endocrin.*, 1969, 44, 39—54.
21. LINQUETTE M., FOSSATI P. — Syndrome aménorhée-galactorrhée, Encyclopédie, méd-chir., Endocrinologie, 1972.
22. MANDELBAUM J., GORINS A. — *Conc. méd.*, 1972, 94, 7 879—7 890 și 8 092—8 104.

23. MARTIN L., DAS R.M., FINN C.A. — *J. Endocr.*, 1973, 57, 549.

24. MAUVAIS-JARVIS, KUTTEN F., OHLGIESSER C. — *Nouv. Presse méd.*, 1974, 16, 1 027—1 028.

25. MEITES J. — În vol.: „Neuroendocrinology“ (sub red. L. Martini and W. F. Ganong), vol. I. Academic Press, New York, 1966, p. 669—707.

26. MULLER P., CHICK R. — Les anomalies de la sécrétion lactée: agalactie, hypogalactie, galactorrhée. În vol.: „Les mastopathies, cancers, infections exceptés“, Masson et Cie, 1966, p. 273—306.

27. RICHARDSON K. C. — *Proc. roy. Soc. B*, 1949, 136, 30—45.

28. RYAN M. J., CLARCK K. E., VAN ORDEN, FARLEY D., EDVINSSON L. — *Prostaglandins*, 1973, 4, 629.

29. STROTT C. A., CARGILLE C. M., ROSS G. T., LIPSETT M. B. — *J. clin. Endocr.*, 1970, 30, 246.

30. TINDAL J. S., KNAGGS G. S., TURVEY A. — *J. Endocr.*, 1967, 38, 337—349.

31. TINDAL J. S., KNAGGS G. S. — *J. Endocr.*, 1969, 45, 111—120.

32. TOPPER Y. J. — *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, 1969, 2, 30, 869—874.

33. TURKINGTON R. W., HILL R. L. — *Science*, 1969, 163, 1 458—1 460.

34. TURKINGTON R. W. — *Res. Reprod.*, 1970, 2, 2—3.

35. TURNER C. W. — The mammary gland, Ed. Lucas Bross, Columbia, Missouri, 1959.

36. TUCKER H. A. J. — *J. Dairy Sci.*, 1969, 52, 720—729.

37. VOKAER R. — Les facteurs endocriniens en pathologie mammaire. Symposium sur le diagnostic des affections mammaires, Bruxelles, 31.III.1974.

38. ZEPPA R. — *J. clin. Endocr.*, 1969, 29, 695.

39. WINTER J. S., FAIMAN C. — *J. clin. Endocr. Metab.*, 1973, 37, 714.

40. WITTLIFF J.L., HILF R., BROOKS W.F., SAVLOV E. D., HALL T. C., ORLANDOR. A. — *Cancer Res.*, 1972, 32, 1 983.

EDITURA MEDICALĂ 1977